UNIVERSITE PARIS VI - FACULTE DE MEDECINE BROUSSAIS-HOTEL-DIEU

200

ANNEE 1975

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Doctorat d'Etat)

par

Jean-Jacques **MELET**
né le 1er Décembre 1947 à Paris (8°)

Présentée et soutenue publiquement le :

LES MYCOSES PULMONAIRES OPPORTUNISTES

(A PROPOS DE 5 OBSERVATIONS)

Président de thèse : Monsieur Georges **DROUET,** Professeur.

UNIVERSITE PARIS VI - FACULTE DE MEDECINE BROUSSAIS-HOTEL-DIEU

ANNEE 1975

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Doctorat d'Etat)

par

Jean-Jacques **MELET**
né le 1er Décembre 1947 à Paris (8°)

Présentée et soutenue publiquement le :

LES MYCOSES PULMONAIRES OPPORTUNISTES

(A PROPOS DE 5 OBSERVATIONS)

Président de thèse : Monsieur Georges **BROUET**, Professeur.

UNIVERSITE PARIS VI - FACULTE DE MEDECINE BROUSSAIS-HOTEL-DIEU

ANNEE 1975

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Doctorat d'Etat)

par

Jean-Jacques **MELET**
né le 1er Décembre 1947 à Paris (8°)

Présentée et soutenue publiquement le :

LES MYCOSES PULMONAIRES OPPORTUNISTES

(A PROPOS DE 5 OBSERVATIONS)

Président de thèse : Monsieur Georges **BROUET**, Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur Georges B R O U E T

Professeur de la Clinique de Pneumo-Phtisiologie

Médecin de l'Hôpital L A E N N E C

Qui a bien voulu accepter la présidence

de cette thèse.

A Monsieur le Docteur Jean B I G N O N

Maître de Conférences Agrégé

Médecin des Hôpitaux

Laboratoire d'histologie et cytologie pulmonaire de la
Clinique de Pneumo-Phtisiologie de l'Hôpital L A E N N E C

Qui a inspiré le sujet de ce travail, en
remerciement de ses conseils et de son aide.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548105_0026

Travail réalisé à partir d'observations anatomocliniques

en provenance des services suivants :

- Clinique de Pneumo-Phtisiologie de l'Hôpital L A E N N E C

  Professeur G. B R O U E T

  (4 observations)

- Service de Pneumologie de l'HOTEL - DIEU

  Professeur Agrégé J. R O C H E M A U R E

  (1 observation)

Avec tous mes remerciements pour m'avoir permis de consulter les dossiers de vos services.

Aux membres du Laboratoire d'histologie et cytologie pulmonaire de la Clinique de Pneumo-Phtisiologie de l'Hôpital L A E N N E C

En remerciement de leur aide.

- P L A N -

I. - INTRODUCTION..... p. 9

1/ - Les caractères originaux des mycoses pulmonaires -

2/ - Le but de cette thèse -

II. - CHAPITRE I - ETAT ACTUEL DU PROBLEME..... 11

A - LE PARASITE..... 11

1/ - Brève revue des autres micro-organismes "opportunistes", en particulier des actinomycètes. 11

2/ - Les principaux caractères des champignons..... 13

3/ - Les champignons pathogènes..... 14

B - L'HOTE..... 17

1/ - Introduction..... 17

2/ - Les mécanismes de défense de l'organisme..... 18

3/ - Les conditions favorisantes :
- d'ordre héréditaire.....)
- d'ordre pathologique.....) 20
- d'ordre thérapeutique.....)

4/ - En conclusion..... 25

III. - CHAPITRE II - PRESENTATION DES 5 OBSERVATIONS DE MYCOSE PULMONAIRE DIFFUSE..... 26

A - ASPERGILLOSE..... 26

Chez un homme de 70 ans atteint d'une affection pulmonaire chronique et ayant reçu des corticoïdes.

B - ASPERGILLOSE..... 30

Chez un homme de 46 ans atteint d'une leucémie lymphoïde chronique traitée par Chimiothérapie.

C - CANDIDOSE..... p. 39

Chez un homme de 72 ans atteint d'un pemphique séborrhéique traité par corticoïde et azathioprine.

D - CRYPTOCOCCOSE..... 43

Chez une femme de 50 ans atteinte d'une leucémie lymphoïde chronique traitée par chimiothérapie.

E - MUCORMYCOSE..... 47

Chez un homme de 26 ans atteint d'une leucémie aigüe lymphoblastique traitée par chimiothérapie.

IV. - CHAPITRE III - DISCUSSION..... 54

A - FREQUENCE DES MYCOSES PULMONAIRES OPPORTUNISTES..... 54

Remarques préliminaires, revue de la littérature, conclusion.

B - ETUDE PARTICULIERE DES MYCOSES LES PLUS OBSERVEES EN EUROPE..... 58

1/ - Aspergillose : définition, fréquence, mycologie, épidémiologie, formes anatomocliniques et pronostic..... 58

2/ - Candidose : - d° - 63

3/ - Cryptococcose : - d° - 67

4/ - Mucormycose : - d° - 72

C - PROBLEMES DIAGNOSTIQUES..... 75

1/ - Difficultés du diagnostic..... 75

2/ - Examens généraux et tests explorant les défenses du sujet..... 79

3/ - Diagnostic mycologique : 80

a) Méthodes de prélèvement : expectoration
aspiration
autres prélèvements

b) Méthodes d'étude : examen direct
: culture
: inoculation

c) Résultats

4/ - Diagnostic immunologique..... p. 83

a) Matériel

b) Méthodes d'étude : tests cutanés,
sérodiagnostics,
double diffusion en gélose,
immunoélectrophorèse,
immunofluorescence,

c) Résultats

5/ - Diagnostic histo-cytopathologique..... 86

a) Méthodes de prélèvement : lavage alvéolaire,
brossage bronchique,
biopsie transbronchique,
biopsie à l'aiguille,
ponction aspiration,
biopsie chirurgicale

b) Méthodes d'étude : examen direct, culture,
fixation, coloration

c) Résultats

D - PROBLEMES THERAPEUTIQUES ET PREVENTION..... 92

1/ - Remarques préliminaires..... 92

2/ - Les antifongiques et leurs résultats..... 93

3/ - Prévention..... 95

V. - CONCLUSIONS..... 96

VI. - BIBLIOGRAPHIE..... 97

I N T R O D U C T I O N

Les mycoses bronchopulmonaires sont des affections dûes au développement de certains champignons microscopiques dans l'appareil respiratoire (18, 22, 57).

1/ - Les caractères originaux des mycoses pulmonaires -

Malgré une symptomatologie clinique et radiologique banale, elles présentent une série de caractères particuliers (10, 55, 22, 65, 18).

a) - Sur le plan épidémiologique, on remarquera l'absence de contagion interhumaine (18) :

- Incapables de photosynthèse, ces micro-organismes vivent normalement en saprophytes, soit dans le milieu extérieur (exosaprophytes), soit dans un organisme vivant (endosaprophytes ou commensales)(18, 17).

- Excepté quelques exosaprophytes, la plupart des champignons ne sont que des "opportunistes" (pour ce terme voir 41, 45, 17, 18), c'est à dire des parasites occasionnels qui ne donnent de manifestations morbides, en particulier pulmonaires que lorsqu'ils trouvent dans l'organisme certaines conditions favorisantes, soit d'ordre pathologique, soit d'ordre thérapeutique (45, 41, 65, 9, 51, 17, 10).

- Ces facteurs médicamenteux en augmentation constante, une meilleure connaissance de ces maladies et des méthodes de diagnostic améliorées ou nouvelles, expliquent probablement leur fréquence croissante (37, 17).

b) - Sur le plan thérapeutique, ces affections graves sont insensibles aux antibiotiques antibactériens ; mais, depuis une quinzaine d'années, ont été découvertes diverses substances à l'action antifongique certaine mais au prix d'une toxicité appréciable (17, 9).

2/ - Le but de cette thèse -

Toutes ces raisons font que l'on porte un intérêt croissant à ces maladies et que de nombreuses études leur ont été consacrées depuis une dizaine d'années.

Le but de cette thèse est, à propos de 5 observations (2 aspergilloses, 1 candidose, 1 cryptococcose, 1 mucormycose), de faire le point des données les plus importantes et les plus actuelles de la littérature concernant le sujet.

Pour les raisons exposées plus loin (p. 11), les actinomycoses et les pneumopathies à Pneumocystis Carinii auront d'abord été exclues de cette étude ; puis une approche physiopathologique du terrain immuno-déprimé sera esquissée.

Enfin, après avoir rapporté nos 5 cas et exposé les données importantes relatives aux mycoses les plus fréquentes, nous parlerons des méthodes de diagnostic utilisées ou utilisables ainsi que du traitement et de la prévention de ces maladies.

C H A P I T R E I

ETAT ACTUEL DU PROBLEME

A - LE PARASITE -

1/ - Brève revue des autres micro-organismes opportunistes, en particulier des actinomycètes -

Lorsqu'il existe dans un organisme certaines conditions favorisantes (p. 9), de nombreux agents infectieux autres que les champignons peuvent s'implanter chez un même malade ; ces micro-organismes sont d'ailleurs souvent associés (9, 10, 51, 45).

a) - Parmi ces germes infectieux, nous ne ferons que citer :

- les bactéries courantes (9, 41, 13, 52, 10, 51)
- d'autres plus particulières, tel le Pseudomonas ou le bacille de Koch (9, 13, 52)
- le cytomégalovirus, nettement opportuniste et fréquemment associé aux autres germes, mais dont le rôle pathogène est souvent discutable (9, 41, 13, 52, 45).

b) - Un autre micro-organisme franchement opportuniste est le Pneumocystis Carinii (6, 9, 41, 45, 52).

Ce parasite ubiquitaire a une position taxonomique discutée ; il est classé par la plupart des auteurs, du fait :

- de son aspect morphologique,
- de sa sensibilité aux substances antiprotozoaires comme les diamidines,
- de certains autres caractères,

parmi la classe des sporozoaires, ordre des haplosporidies, genre Pneumocystis (le 2e étant le genre Toxoplasma) (6, 9, 45, 13).

Il s'agitd'un parasite essentiellement pulmonaire et la contamination se fait par voie aérienne (9).

On sera donc souvent amené devant une infection résistante aux antibiotiques et peu caractéristique cliniquement et radiologiquement à évoquer à côté du diagnostic de mycose pulmonaire celui de pneumopathie à Pneumocystis (9, 45).

c) - Enfin, nous insisterons sur un dernier groupe de germes, souvent confondus avec les champignons, pour les différencier de ceux-ci et les éliminer du cadre de notre étude :

ce sont les bactéries filamenteuses et ramifiées du genre Nocardia, responsables des nocardioses pulmonaires et appartenant à la famille des actinomycetaceae (ordre des actinomycetales) (9, 52, 18, 39).

Les actinomycètes ont pendant longtemps été apparentés aux champignons du fait d'une morphologie filamenteuse, de la présence des spores et de délais de culture assez longs ; ils donnent, de plus, des maladies chroniques et des lésions tissulaires évoquant celles des mycoses (18).

Mais en fait, de nombreux caractères amènent à les classer dans le règne des bactéries et non dans celui des champignons (18) :

- le diamètre des filaments, de l'ordre de 1 micron, est nettement inférieur à celui des éléments mycéliens
- ils fixent le Gram et sont acido-alcoolo résistants mais, ne prennent ni la "périodic-acid schiff reaction" (PAS) ni la coloration argentique (Gomori Grocott)
- une étude fine de leur structure montre que ce sont des bactéries :

  pas de membrane nucléaire ni d'appareil mitotique, ni de mitochondries, ni de réticulum endoplasmique, mais des flagelles de type bactérien s'ils existent : ce sont des cellules procaryotes
- la composition chimique de leur paroi ne comprend ni chitine ni cellulose, mais les mêmes constituants que ceux des parois des bactéries Gram positif
- certains sont anaérobies stricts
- ils se développent en milieu neutre ou légèrement alcalin.

2/ - Les principaux caractères des champignons -

a) - les agents fongiques se distinguent par les traits suivants, en partie opposés aux précédents (18) :

- micro-organismes soit filamenteux, soit levuriformesde 3 à 10 microns de large environ
- bien colorés par le PAS et le Gomori-Grocott
- eucaryotes pourvus de tous les organites des cellules animales et végétales
- ont une paroi qui contient un corps voisin de la chitine.
- se reproduisent de façon asexuée par des spores et de façon sexuée
- ont les caractères culturaux distinctifs suivants :
  - ne poussent pas sur gélose ordinaire
  - sont aérobies, sauf les levures qui sont anaérobies facultatives
  - le pH du milieu leur est indifférent (pH 5 à pH 8)
  - température de développement très rarement supérieure à 37°
  - humidité de 100 % nécessaire
  - culture assez lente donnant des colonies soit crémeuses sans filaments en surface (levure) soit cotonneuses avec des hyphes en profondeur et en surface (champignons filamenteux)
- sont sensibles aux antibiotiques antifongiques et non antibactériens
- sont sensibles à des virus différents des phages bactériens
- incapables de photosynthèse, ils vivent habituellement sur la matière organique morte (exosaprophytisme) mais parfois sur les êtres vivants (commensalisme, symbiose, parasitisme)
- les pathogènes pour l'homme et les animaux donnent des maladies rares, subaigües ou chroniques (les mycoses).

b) - La classification :

Elle repose sur la morphologie, le type de la reproduction asexuée mais surtout sexuée.

Le règne fongique est divisé en 4 classes (18) :

- les myxomycètes qui ne comprennent pas de forme pathogène

- les phycomycètes, parfois appelés siphomycètes :

  • champignons inférieurs aux filaments non cloisonnés et multinucléés,

  • donnant des sporangiospores par formation interne,

  • produisant par reproduction sexuée soit des oospores, soit des zygospores, ce qui a conduit certains à les diviser en oomycètes et zygomycètes.

- les ascomycètes :

  • champignons supérieurs au mycélium septé (cloison incomplète)

  • aux modes divers de reproduction asexuée

  • donnant de façon sexuée des ascospores

- les basidiomycètes :

  • champignons supérieurs, comme les précédents

  • aux types variés de reproduction asexuée

  • donnant par voie sexuée des basidospores

- des champignons restent encore inclassés.

3/ - Les champignons pathogènes -

a) - Sur les 100 000 espèces fongiques dénombrées, chiffre variable suivant les auteurs, les champignons pathogènes ou susceptibles de l'être sont peu nombreux, tout au plus une centaine (18, 17).

Ils sont responsables

- soit d'infections systémiques pouvant être mortelles,

- soit d'infections sous-cutanées ou lymphatiques parfois graves,

- soit d'atteintes superficielles de la peau ou des muqueuses.

Ces espèces pathogènes supportent une température de 37 ° (18) et certaines sont dimorphiques, c'est à dire qu'elles prennent un aspect levuriforme dans l'organisme hôte, alors qu'elles sont filamenteuses dans la nature (18).

Elles se répartissent, à part Cryptococcus neoformans qui est un hétérobasidiomycète, dans seulement 2 classes (18) :

- dans l'ordre des saccharomycètales (Candida par exemple) et des aspergillales (Aspergillus) pour les ascomycètes.

- dans l'ordre des mucorales (agents responsables des mucormycoses) (Clark cité par 18) et des entomophtorales pour les entomophtoro-mycoses (Clark cité par 18) pour les phycomycètes qui comprennent aussi les parasites particuliers suivants : Coccidioïdes et Rhinospordium (18).

b) - Le caractère opportuniste de la plupart des espèces pathogènes -

D'après Murray (45) et Drouhet (17) seulement certains champignons exosaprophytes sont constamment pathogènes pour l'homme (Histoplasma, Coccidioïdes, Blastomyces, Cryptococcus) ils occasionnent des maladies plus ou moins graves voire inapparentes et pouvant être aggravées ou réapparaître si l'hôte présente des conditions favorisantes.

Mais la plupart des autres champignons (45, 41, 17, 9) qu'ils soient endo ou exosaprophytes ne sont que des parasites franchement opportunistes (p. 9) ; parmi ces mycoses, on trouve l'aspergillose, la candidose et la mucormycose.

c) - La répartition géographique des mycoses -

Si certaines mycoses ont une extension mondiale, d'autres ont une diffusion beaucoup plus limitée car le champignon responsable a besoin de conditions telluriques et climatiques précises (18, 37).

Ces mycoses (les histoplasmoses américaine et africaine, la coccidioïdemycose, les blastomycoses sud et nord américaine) seront exceptionnellement observées en Europe lors de cas importés (37, 17) ; mais, dans leur pays d'origine, elles atteignent un grand nombre d'individus (18);nous n'en parlerons plus au cours de cette thèse.

Parmi les mycoses cosmopolites, nous ne ferons que citer les suivantes qui sont rarement vues (18, 37, 9) :

. la sporotrichose sous cutanée qui atteint parfois les poumons,

. la geotrichose,

. la pénicillinose,

Par contre, nous insisterons plus loin (p. 58) sur :

- la candidose dûe à des levures commensales mais parfois exosaprophytes,
- les mycoses dûes aux champignons filamenteux exosaprophytes et très répandus du genre Aspergillus, Mucor et Rhizopus,
- la cryptococcose dûe à une espèce de levure.

B - L'HOTE -

1/ - Introduction -

Lorsque les mécanismes de défense généraux ou locaux sont diminués, les infections opportunistes dûes aux germes divers vus précédemment (p. 11) touchent avant tout le poumon mais aussi d'autres organes (10, 45, 61, 52, 9, 13, 51, 33, 34, 65).

Dans cette thèse, nous n'insisterons pas sur l'altération des mécanismes locaux d'épuration des voies aériennes ciliées ou des cavités hystiques résiduelles (après traitement antibiotique) (62) et nous éliminerons donc, de notre étude, les problèmes posés par les formes localisées d'aspergillose (62, 17).

Par contre, les caractères anatomopathologiques des pneumopathies par déficience immunitaire générale témoignent des faibles réactions générales de l'organisme et en particulier des poumons :

- faiblesse des réactions à polynucléaires,
- rareté des tissus de granulation,
- importance des nécroses et des abcédations,
- envahissement vasculaire fréquent avec dissémination fréquente aux autres organes (9, 41, 52, 65, 51).

Avant de voir les diverses causes de cette déficience, qui sont :

- soit d'ordre héréditaire
- soit d'ordre pathologique
- soit d'ordre thérapeutique

nous rappelerons brièvement les principaux mécanismes mis en jeu dans la défense d'un organisme.

2/ - Les mécanismes de défense de l'organisme -

Il convient de diviser en 2 groupes ces mécanismes, qui peuvent être influencés par l'âge ou des facteurs génétiques (10) :

- Les non spécifiques, responsables de la résistance naturelle (appelée encore immunité naturelle ou innée) que l'organisme oppose avec plus ou moins de succès à tous les microbes (10, 13).

- Les spécifiques, responsables de l'immunité acquise que l'organisme élabore activement à la suite d'une infection ou d'une vaccination, ou qui lui est conférée passivement (10, 13, 9).

a) - La résistance naturelle :

Elle est non spécifique car elle existe avant tout contact avec l'agent microbien (10).

Elle est en général parfaitement efficace mais, en des circonstances diverses, elle peut être insuffisante et les mécanismes de l'immunité spécifique interviennent alors (10, 45).

Elle représente la somme des facteurs anatomiques, cellulaires humoraux et métaboliques qui s'opposent à la pénétration, la multiplication et la diffusion des agents infectieux (10, 45).

1 - Les barrières cutanéo-muqueuses :

Nous n'insisterons pas sur les divers mécanismes qui interviennent à ce niveau (62, 9, 45, 10, 17).

2 - La réaction inflammatoire :

Si les barrières précédentes sont lésées et si des germes parviennent, pour des raisons diverses, à pénétrer dans le tissu conjonctif ou le parenchyme d'un viscère, ils déclenchent la séquence des réactions physiopathologiques vasculaires puis cellulaires, dont l'ensemble constitue la réaction inflammatoire (10).

Nous n'insisterons pas sur les premières étapes qui font d'ailleurs, pour certaines, l'objet de controverses (10, 9, 24, 36, 61).

La phagocytose, dernière étape de la lutte cellulaire contre le germe, est par contre plus connue.
Elle est le fait, à la fois, des polynucléaires et des macrophages et se divise en plusieurs stades (36, 24, 61, 9) :

- adhérence du micro-organisme aux phagocytes,

- phagocytose proprement dite, favorisée par des phénomènes d'opsomisation où interviendraient certaines fractions du complément et certains anticorps,

- bactéricidie probablement par production intracellulaire d'eau oxygénée,

- digestion enzymatique par fusion des lysosomes avec la vacuole de phagocytose.

Au niveau de l'alvéole pulmonaire, ces phénomènes sont identiques mais le macrophage alvéolaire possèdent quelques particularités étudiées par divers auteurs (36, 61, 24, 46, 58, 44).

3 - Les barrières lymphatiques et vasculaires :

Quand les micro-organismes ne sont pas détruits localement, ils passent dans la lymphe ou dans le sang, mais ils peuvent alors être attaqués par les cellules phagocytaires des ganglions ou celles du sang, de la rate et du foie (17, 56).

b) - L'immunité acquise :

Les réactions spécifiques de l'organisme demandent quelques jours pour être efficaces. Elles aboutissent, d'une part, à l'élaboration d'anticorps (mécanisme humoral), d'autre part à l'activation des macrophages par les T lymphocytes (mécanisme cellulaire) (10, 9).

1 - La synthèse d'anticorps :

Ici encore le macrophage joue un rôle important. Il capte l'antigène, le dirige vers les centres lymphoïdes, le dégrade et transmet l'information antigénique aux B lymphocytes thymo-indépendants par des mécanismes qui sont encore l'objet de controverses (9, 36, 13, 10).

Ces lymphocytes se différencient alors en plasmocytes, spécialisés dans la production des anticorps circulants comme les immunoglobulines Ig G et Ig M (10).

On peut de même avoir une sécrétion d'Ig A au niveau des muqueuses digestives et pulmonaires (9, 62).

Certains de ces anticorps neutralisent les toxines élaborées par le germe ; d'autres favorisent la phagocytose (p. 19) ; enfin certains, élaborés contre des antigènes de l'agent infectieux, n'auraient aucun pouvoir protecteur (36).

2 - L'immunité spécifique à médiation cellulaire :

Elle fait intervenir des mécanismes similaires et le résultat final est une activation des macrophages, dûe non pas à des anticorps mais à l'action des T lymphocytes d'origine thymique et à longue durée de vie (10, 9).

Ceux-ci, au contact des bactéries auxquelles ils sont sensibilisés, libèrent des médiateurs chimiques qui favorisent l'action des macrophages contre les germes (immunmacrophages) et provoquent parallèlement les réactions d'hypersensibilité retardée (10, 9).

Cette défense cellulaire est fondamentale dans la lutte contre les champignons, les protozoaires et même les virus (10).

c) - Le schéma ci-après (p. 22), repris en partie de Bode et collaborateurs (10), résume ces données physiologiques.

3/ - Les conditions favorisantes d'ordre héréditaire, pathologique et thérapeutique -

a) - Introduction -

Le déficit isolé de la plupart des facteurs de défense recensés ci-dessus (p. 18) a été rapporté, mais leur importance vitale est variable (10).

Le tableau suivant, repris en partie de Bode et coll. (10), montre les différentes causes qui altèrent ces mécanismes de résistance.

A - Causes héréditaires -

B - Causes pathologiques -

- Déficit primaire et acquis de l'immunité
- Maladie de Hodgkin
- Lympho et réticulo-sarcomes
- Leucémies
- Carcinomes et sarcomes à leur stade terminal

- Autres causes : maladies du collagène et autres maladies auto-immunes (45), dénutrition et débilité (10, 45), diabète et maladie de Cushing (45), hyperazotémie (13), infections.

C - Causes d'ordre thérapeutique le plus souvent -

1 - Altération des barrières anatomiques
- cathéter intravéneux ou uréthral à demeure
- altération de la muqueuse gastrique
- aérosols avec les appareils respiratoires à surpression
- effraction locale des tissus ou vaisseaux par des tumeurs ou une nécrose

2 - Déséquilibre de la flore microbienne par des antibiotiques à large spectre

3 - Leucopénie
- immunosuppresseurs
- antimitotiques
- radiations

4 - Réponse leucocytaire altérée par des drogues
- mobilité diminuée
- phagocytose diminuée
- bactéricidie insuffisante

5 - Diminution de l'immunité à médiation cellulaire et / ou à médiation humorale
- corticostéroïdes
- drogues antimitotiques
- radiations
- sérum antilymphocytaire
- déplétion chirurgicale du tissu lymphoïde : splénectomie, thymectomie (13, 45)

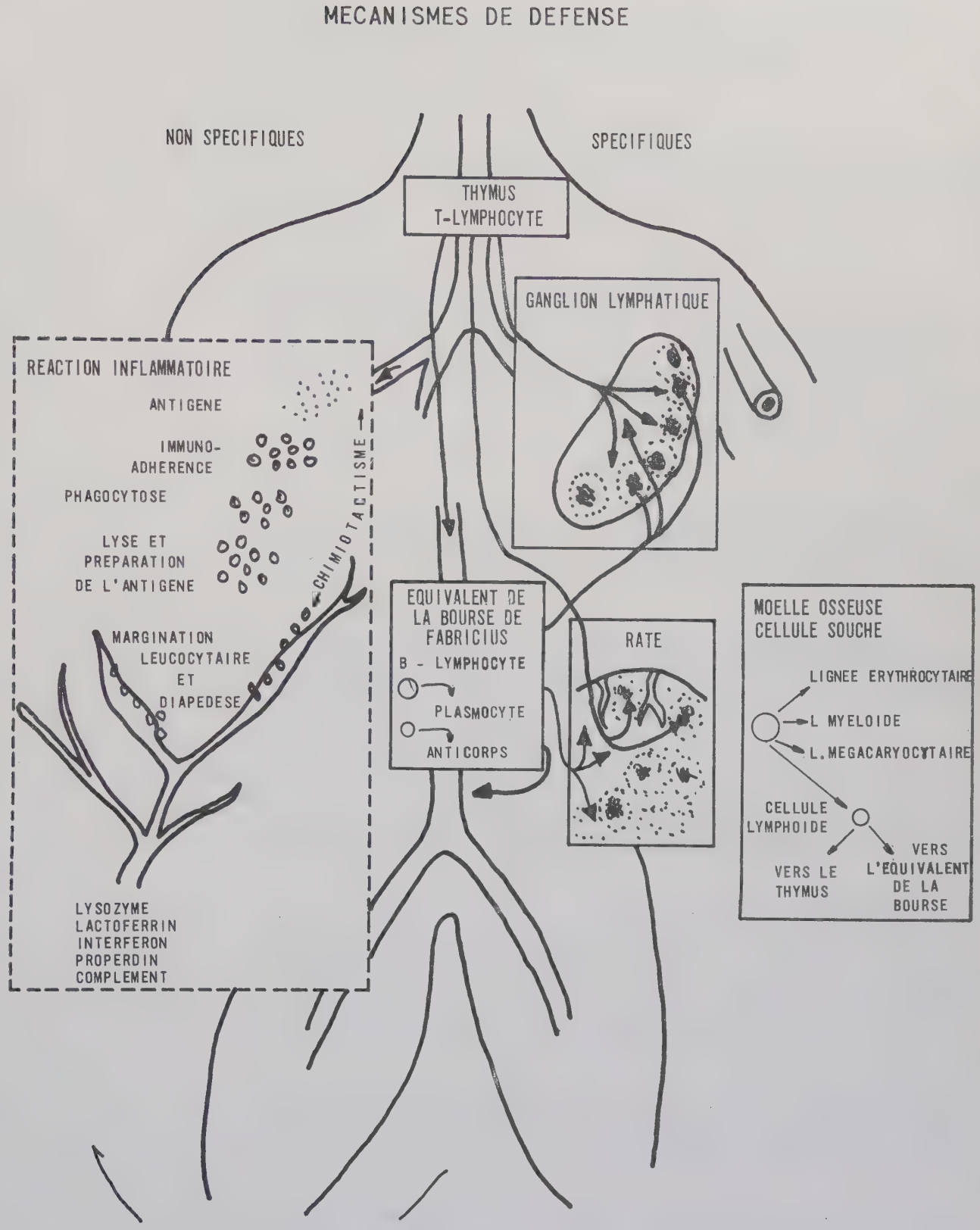


Fig. 1 - MECANISMES DE DEFENSE DE L'ORGANISME : CETTE REPRESENTATION SCHEMATIQUE MONTRE A GAUCHE LES MECANISMES NON SPECIFIQUES ET A DROITE LES MECANISMES SPECIFIQUES.

Mais nous insisterons sur le fait suivant :

ces différentes causes sont souvent associées chez un même malade, ce qui rend difficile l'estimation exacte du rôle de chacune d'elles dans l'altération des défenses.

b) - Les causes d'ordre héréditaire -

Les affections suivantes nous permettront de voir que c'est bien le déficit de l'immunité cellulaire qui favorise particulièrement les mycoses.

1 - La granulomatose chronique familiale est une maladie héréditaire, récessive, liée au sexe.

Dès les premiers mois de la vie, ces malades présentent une particulière sensibilité aux infections bactériennes mais aussi mycosiques (Candida, Aspergillus).

Le déficit porte seulement sur un stade de la phagocytose : la bactéricidie (24).

2 - Dans la maladie de Bruton le déficit porte sur la lignée des B lymphocytes et donne une agammaglobulinémie ; chez ces sujets, les infections sont fréquentes mais seules certaines bactéries sont en cause (10).

3 - L'aplasie thymique donne, par contre, une déficience des T lymphocytes et ces patients sont particulièrement sensibles aux infections virales, fongiques ou à d'autres organismes intracellulaires (10).

c) - Les causes d'ordre pathologique -

1 - Un cas de granulocytopathie (déficit primaire et acquis semble-t-il) associé à une aspergillose diffuse a été étudié par Berland et coll. (5).

2 - Le groupe des lympho et réticulosarcomes et la maladie de Hodgkin donnent un déficit spécifique de l'immunité acquise à médiation cellulaire tout au moins un début.
Ils sont de ce fait particulièrement sensibles aux mycoses et de nombreux auteurs ont relaté l'association fréquente de la cryptococcose avec la deuxième (10).

3 - Les leucémies lymphoïdes aiguë ou chronique représentent un déficit combiné des B et T lymphocytes et sont donc exposées à de multiples complications infectieuses (10, 3, 28, 6).

4 - Il faut noter que pour toutes ces maladies acquises, comme dans les cancers à leur stade terminal, il est souvent difficile de différencier les effets de la thérapeutique de ceux de la maladie (10).

d) - Les causes d'ordre thérapeutique -

Elles agissent en de nombreux points du système de défense (voir le tableau p. 21).

1 - Le rôle discutable des antibiotiques :

La porte d'entrée de certaines septicémies à Candida est un cathéter laissé longtemps en place et les antibiotiques semblent, dans ce cas, favoriser par des mécanismes inconnus le développement de l'infection (17).

2 - Les médicaments immunosuppresseurs :

Utilisés depuis près de 25 ans, ils ont actuellement des indications multiples que l'objectif recherché soit l'immunodépression elle-même (chez les transplantés, dans les maladies autoîmmunes), ou que ce soit l'action cytostatique (dans les processus malins), ou encore l'action antiinflammatoire (toutes les indications de la corticothérapie).

Le tableau suivant signale les principales drogues employées

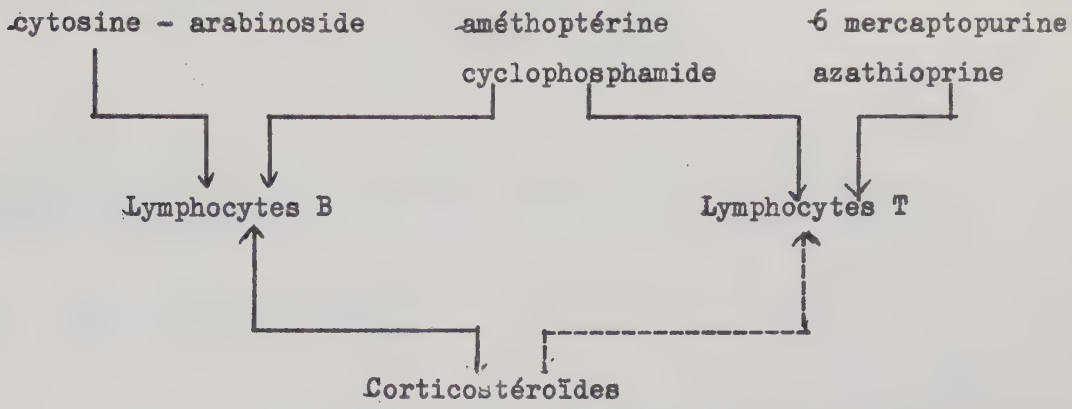
a - Drogues cytotoxiques et anti-prolifératives :

- Antimétabolites : . Antipurines (6 mercaptopurine, azathioprine)
  . Antipyrimidines (cytosine - arabinoside)
  . Antifoliques (améthoptérine)
  . Antiglutaniques (azasérine)
- Alkylants (cyclophosphamide, moutardes)
- Antibiotiques antimitotiques (actinomycine, mitomycine)
- Alcaloïdes (vincaleucoblastine, colchicine)

b - Corticostéroïdes

L'action de ces drogues est complexe et elles agissent en de multiples points comme l'ont montré les nombreuses études sur le sujet.

Le tableau suivant, issu d'un travail de Bach et coll. cité par (13) résume l'action comparée de ces drogues sur les T et les B lymphocytes :



Ces drogues ont également une action sur les mécanismes locaux d'épuration des voies respiratoires (13) et sur les autres processus non spécifiques de défense.

Ainsi les corticoïdes, en plus des propriétés précédentes :

- ralentissent la migration cellulaire (60)
- diminuent la phagocytose et en particulier la bactéricide (60)
- stabilisent la membrane lysozomiale (Weissman cité par 9)
- gênent la fusion des lyzosomes au phagosome ainsi que l'a observé Merkow chez la souris (44)

Tous ces médicaments aux actions diverses favorisent donc les infections opportunistes et en particulier mycosiques comme l'ont bien montré Sidransky et coll. chez la souris (56).

3 - Thérapeutiques diverses :

D'autres thérapeutiques, comme le sérum antilymphocytaire, les radiations ionisantes, les greffes de moëlle après irradiation, la déplétion chirurgicale ou expérimentale du tissu lymphoïde, sont également immunodépressives (9, 10, 60, 13).

4/- En conclusion -

La physiopathologie du terrain immunodéprimé est un sujet encore peu connu et de nombreuses études, tant cliniques qu'expérimentales, restent à faire pour éclairer le problème rendu encore plus complexe du fait de l'intrication des facteurs thérapeutiques et pathologiques.

C H A P I T R E II

PRESENTATION DES CINQ OBSERVATIONS

A - ASPERGILLOSE PULMONAIRE DIFFUSE : observation n° 1 (service du Professeur Brouet) -

1/ - Histoire de la maladie

Le 13 février 1969, Monsieur L. Timoteo, espagnol, âgé de 70 ans, est hospitalisé pour décompensation respiratoire, dans le service du Professeur Lièvre à l'hôpital de la Pitié. Ce malade , dont l'interrogatoire se révèle très difficile, serait un bronchiteux chronique et l'aggravation actuelle daterait de quelques semaines.

A l'entrée, on constate une insuffisance respiratoire aigüe très peu fébrile avec dyspnée "asthmatiforme" et altération importante de l'état général. Par ailleurs, on note des signes de déshydratation : pli cutané, langue sèche. Devant ces derniers signes et une pigmentation anormale pour la saison, des pieds et du cou , une insuffisance surrénale aigüe est suspectée.

Un traitement corticoïde à base d'hémisuccinate d'hydrocortisone est donc institué malgré l'absence de signes biologiques d'insuffisance surrénale, de même qu'une antibiothérapie.

Le 18 février, il est transféré dans le centre de réanimation respiratoire du Professeur Brouet à l'hôpital Cochin. A l'entrée dans le service, il existe une cyanose modérée avec polypnée et surtout encombrement bronchique important avec des râles sibillants expiratoires. Une tachycardie à 120 et un bruit de galop droit sont les seuls signes d'insuffisance cardiaque droite. On note la persistance des signes de déshydratation.

Le cliché pulmonaire est très évocateur d'un emphysème pan-lobulaire : distention et raréfaction des images bronchovasculaires au niveau des bases.

L'électrocardiogramme ne montre pas de signe d'hypertrophie ventriculaire droite. Quant aux gaz du sang, ils mettent en évidence une hypoxie assez importante (Pa 02 : 55 mm de Hg) avec une hypercapnie modérée (Pa C02 : 55 mm de Hg, pH : 7,48).

Ces résultats contrastent avec la gravité de l'état clinique et l'altération de la conscience. On évoque alors le diagnostic suivant : emphysème pan-lobulaire avec embolie pulmonaire vraisemblable.

Un traitement par anticoagulant (héparine) est aussitôt institué conjointement aux antibiotiques et aux corticoïdes. Les doses de ces derniers sont assez importantes oscillant entre 150 et 600 mg d'hydrocortisone/24 h (300 mg en moyenne).

L'évolution se fait vers une aggravation progressive qui conduit d'abord à une intubation le 20 février, puis à une trachéotomie. Malgré la normalisation des gaz du sang, l'état clinique reste très précaire avec instabilité tensionnelle, encombrement, fièvre pourtant peu élevée et polynucléose neutrophile malgré le traitement par Pénicilline (15.000.000 unités/24 h) et chloramphenicol (2 g/24 h).

On note l'apparition d'un melaena le 27 février. Le décès survient le 27 février à 20 h dans un tableau de collapsus.

Cliniquement, la cause du décès est supposée liée à un choc infectieux à germes Gram négatif ; une nouvelle embolie pulmonaire est en effet peu probable du fait d'un traitement biologiquement efficace depuis une dizaine de jours ; de même une hémorragie digestive massive est éliminée malgré l'existence d'un melaena terminal.

2/ - Autopsie -

a) - Abdomen -

- estomac : la muqueuse duodénale est normale mais celle de l'estomac est très purpurique ;
- foie : 1500 g : sa surface est légèrement grenue et à la coupe il a une teinte discrètement ocre.
- rate : 180 g : à la coupe elle montre de nombreux microfoyers plus pâles que le reste du parenchyme, et à contours mal limités.

- pancréas : 120 g : à la coupe, piqueté hémorragique uniquement au niveau de la tête.

- rein gauche : il existe un petit foyer linéaire, sombre, traversant la corticale et pouvant évoquer un infarctus.

- tous les autres organes abdominaux ont un aspect normal.

b) - Thorax -

- discrèt épanchement pleural bilatéral de teinte jaune (100 ml) et de nombreuses brides pleurales également bilatérales qui obligent à décoller le poumon en extra-pleurale.

- poumon droit : 1590 g : très gonflé avec un parenchyme très souple d'aspect diaphane, en particulier à la base du lobe moyen et du lobe inférieur où il semble presque bulleux; anthracose pleurale très marquée.

- poumon gauche : 1295 g : parenchyme un peu affaissé au niveau du lobe supérieur avec un aspect diaphane de la partie antérieure de la pyramide basale.

- Dans les deux poumons, la face postéro-externe du lobe supérieur et du segment apical du lobe inférieur est rouge ; le parenchyme est très dense avec à la palpation, une impression de masse dure, ce qui évoque plusieurs infarctus étendus.

- coeur : cavités droites peu dilatées.

c) - Cet aspect macroscopique semble confirmer le diagnostic clinique : emphysème pan-lobulaire des deux bases avec infarctus pulmonaires postéro-supérieurs.

3/ - Etude histologique -

a) - Etude microscopique des poumons -

Après fixation, elle est réalisée sur coupes colorées par l'hémalun-éosine-safran puis par des méthodes plus spécifiques : Periodic Acid Schiff (PAS), PAS bleu Alcian, technique de Gomori-Grocott à l'argent méthénamine.

On note une aspergillose surtout localisée à l'arbre bronchique mais avec envahissement du tissu pulmonaire et parfois des vaisseaux par des filaments mycéliens caractéristiques.

b) - Le champignon n'a pas été recherché au niveau des lésions des autres organes.

4/ - Résumé anatomoclinique -

Chez un homme de 70 ans atteint d'un emphysème pan-lobulaire décompensé et ayant reçu des doses importantes de corticoïdes durant 15 jours pour une insuffisance surrénale hypothétique et des anticoagulants associés à des antibiotiques pour un tableau pulmonaire évoquant une embolie, on a la surprise à l'examen histologique de découvrir une pneumopathie aspergillaire diffuse évoquant macroscopiquement des infarctus multiples.

B - ASPERGILLOSE PULMONAIRE DIFFUSE : observation n° 2 (service du Professeur agrégé Rochemaure) -

1/ - Histoire de la maladie -

Elle est assez longue.

En 1971, Monsieur C. Maurice, artisan électricien, âgé de 46 ans, fait de nombreuses infections virales et bactériennes. En 1972, apparaissent des adénopathies du cou négligées par un premier médecin ; puis, fin 1973, survient une altération de l'état général auquel s'ajoute en 1974, des sueurs nocturnes.

Le 28 juin 1974, le malade consulte un autre médecin qui constate les faits suivants :

- . Amaigrissement de 7 kg,
  . Mère de 81 ans atteinte de leucémie lymphoïde chronique (L.L.C.)
  . Toux productive ;
- . Adénopathies jugulocarotidiennes et axillaires, dures, mobiles, non douloureuses,
  . Enorme rate, gros foie,
  . Deux masses sous hépatiques, dures, mobiles, grosses comme un poing ;
- Image radiologique normale ;
- . Vitesse de sédimentation (VS) : 5/14,
  . Hémogramme (NFS) : Hématocrite (Ht) : 33 % , globules rouges (GR) : 3.000.000 par mm3 , globules blancs (GB) : 190.000 , polynucléaires neutrophiles (PN) : 3 % , lymphocytes (L) : 93 % pas de formes cellulaires immatures.

Devant ce tableau de leucémie lymphoïde chronique (L.L.C.), le médecin l'adresse au service d'hématologie du Professeur Bousser à l'hôpital de l'Hôtel-Dieu où le malade entre le 4 juillet. Le diagnostic est confirmé malgré quelques signes atypiques.

Les résultats suivants complètent le tableau :

- NFS : Hémoglobine (Hb) : 10,1 g ,
  GR : 3.050.000 , Réticulocytes : 2,6 % ,
  GB : 159.600 dont 99 % de lymphocytes matures.

- Ponction sternale : grande richesse du myélogramme : 98 % de lymphocytes, pas de mégacaryocyte, lignée rouge 2 %

- Biopsie médullaire : aspect de L.L.C.

- Test de Coombs négatif

- Electrophorèse : forte hypogammaglobulinémie à 4 % pour 62 g/l de protides

- Immunoélectrophorèse : effondrement des immunoglobulines

- Test cutanés : 2 positifs sur 5, index 5,5

- Bilan hépatique normal

- Uricémie 87 mg/l

- Un lavement baryté et un transit du grêle, demandés du fait de troubles digestifs récents, ne montrent pas d'atteinte pariétale et l'hypogammaglobulinémie est jugée responsable de ces troubles

Le traitement suivant est alors institué : chlorambucil : 6 mg/24 h , allopurinol : 300 mg/24 h.

Le 2 septembre, devant la persistance des adénopathies et de la splénomégalie avec la NFS suivante : GR : 310.000, réticulocytes : 2,5 % , GB : 7.800 , PN : 14 % , L : 83 % , plaquettes : 162.000 , on décide d'arrêter le chlorambucil et de commencer un traitement par prédnisolone : 60 mg/24 h.

Le 7 octobre, apparaît une fièvre à 39°7 accompagnée de toux. La rate et les ganglions ont fondus. Le nombre de GB est de 24.000. Les doses de corticoïdes sont donc diminuées et le traitement par chlorambucil est repris.

Le 18 novembre, devant la persistance de la fièvre : 38 à 40° et des signes respiratoires : dyspnée, toux productive, râles diffus, le traitement est complètement arrêté et des antibiotiques administrés durant 5 jours sont inefficaces.

Le 3 décembre, le tableau est identique et le malade est donc réhospitalisé dans le service d'hématologie du professeur Bousser :

- Radiographie pulmonaire : apparition d'un foyer très important de la base droite

- Myélogramme : petits lymphocytes : 94 % , série rouge : 8 % , série granuleuse très diminuée : 5 %

- Test de Coombs négatif

- De nombreux prélèvements : crachats, tubages, hémocultures, sont faits et ne retrouvent aucun agent infectieux

- Les diagnostics sérologiques de l'aspergillose et de la candidose se révèlent négatifs.

Une antibiothérapie : céphalotine 6 g/24 h et gentamycine 160 mg/24 h est instituée.

Les jours suivants, l'état clinique s'aggrave malgré les antibiotiques et un traitement antituberculeux : rifampicine : 600 mg/24 h, isoniazide : 450 mg, éthambutol : 125 mg. Les gaz du sang montre une hypoxie : PaO2 : 49 mm de Hg avec hypocapnie PaCO2 : 38 mm qui régresse peu sous 2 l d'O2 par sonde nasale ; c'est donc le tableau d'un "bloc alvéolocapillaire".

Le 16 décembre, apparaît un pneumothorax droit spontané ou plutôt consécutif à la ponction d'une pleurésie droite ; il est évacué par l'appareil de Küss.

Le 19 décembre, une bronchoscopie avec brossage bronchique à la recherche d'un Pneumocystis Carinii est pratiquée par le Professeur Christol de l'hôpital Claude Bernard. Les résultats sont les suivants :

- Sécrétions très abondantes lors de la bronchoscopie

- A l'examen direct : mucus, pas de cellules anormales, très nombreux polynucléaires altérés, quelques cocci gram positif, pas de bacilles acido-alcoolo-résistants

- Colorations spéciales : PAS, Gomori-Grocott, Gram Weigert : absence de Pneumocystis et de champignon

- Cultures : . staphylocoque blanc sur milieu ordinaire,
  . pas de champignons sur glucose Sabouraud,
  . Loewenstein qui sera négatif.

Un traitement par la pentamidine est tout de même institué.

Le 2 Janvier 1975, le malade est transféré dans le centre de réanimation respiratoire du Professeur Rochemaure à l'Hôtel-Dieu. En effet, après 13 jours de pentamidine, persistent toujours le syndrome respiratoire fébrile et les images réticulonodulaires prédominant aux bases et associées à un pneumothorax droit partiel.

Cette drogue est arrêtée du fait de sont inefficacité et des complications suivantes :

- Augmentation transitoire des transaminases (SGOT et SGPT)
- Hypoglycémie
- Insuffisance rénale
- Anémie non régénérative

Par ailleurs, les autres résultats sont les suivants :

- GB : 13.000 Ht 36 %
- Très forte hypogammaglobulinémie à 4 % pour 40 g de protides totaux
- Gaz du sang sous 2 l d'02/mn : Pa 02 : 86 mm de Hg, Pa C02 : 47 mm, C02 total : 31 mEq , pH : 7,41
- ECG : aspect pouvant faire évoquer une embolie.

La thérapeutique antituberculeuse est poursuivie.

Devant ce tableau de pneumopathie fébrile avec "bloc alvéolocapillaire" dont l'étiologie n'a pas été reconnue par les divers examens habituels, une biopsie chirurgicale est demandée et faite le 6 janvier au centre chirurgical du Val d'Or à Saint Cloud.

Les suites de cette biopsie sont émaillées par la persistance d'un écoulement blanchâtre et d'un fébricule. L'ablation du drain, néanmoins faite le 5 ème jour, est suivie d'une reprise thermique.

Un traitement par un antifongique récent : la fluoro-5-cytosine : 2 g/24 h est entrepris peut en maintenant la thérapeutique antituberculeuse. Par la suite survient un pneumothorax droit suivi d'un pyothorax localisé qui cède au traitement.

Puis le malade revient le 6 mars dans le service du Professeur Rochemaure. Des signes de condensation de la base droite, avec une opacité correspondante à la radiographie, persistent toujours.

Le 12 mars, apparaît une vomique avec fièvre oscillante à 39 °, altération de l'état général, présence de 2 niveaux hydroaériques de la base droite, hémoculture négative et filaments d'Aspergillus dans l'expectoration.

Le traitement antifongique jusé insuffisant est passé à 5 g/24 h de fluoro-5-cytosine.

Le 20 mars, le malade retourne à la clinique du Val d'Or pour drainage chirurgical de ces abcès de la base droite.

Il revient le 26 avril dans le service du Professeur Rochemaure. Cette fois le problème paraît résolu : disparition du syndrome infectieux et régression des images radiologiques : toutefois, le problème hématologique (récidive des adénopathies et de la splénomégalie et présence d'une inversion de la formule leucocytaire) persiste.

La thérapeutique cytolytique n'est pourtant pas reprise et le malade rentre chez lui le 17 mai avec le traitement suivant : fluoro-5-cytosine : 5 g/24 h, allopurinol : 100 mg/ 24 h, tétramisole : 150 mg/24 h (ce dernier pour tenter de stimuler l'immunité cellulaire).

Tout récemment, le 18 Juillet, lors d'une consultation, le tableau hématologique persistait, la radiographie montrait une image identique à la précédente mais sans syndrome infectieux. Le traitement antifongique était alors arrêté.

2/ - Aspect macroscopique lors de l'intervention pour biopsie pulmonaire

Après thoracotomie antéro-latérale droite, on procède à un décollement d'une plèvre entièrement symphysée et épaissie, ce qui permet d'accéder à un parenchyme pulmonaire très remanié : micronodules et infiltration diffuse le rendent très friable.

Une biopsie pleurale et 3 biopsie pulmonaires sont pratiquées.

Après une hémostase difficile (taux de prothrombine : 70 %), une fermeture sur drain est pratiquée.

3/ - **Résultats de la biopsie** -

a) - Examen bactériologique et mycologique -

Les 3 prélèvements donnent les résultats suivants :

- Examen direct au Gram : cytologie plus ou moins interprétable, pas de germes visibles

- Culture assez abondante d'Aspergillus fumigatus

b) - Recherche de Pneumocystis Carinii dans le laboratoire du Professeur Bignon -

- 1er fragment -

Pas de parenchyme sain, 2 aspects histologiques se côtoient :

• un granulome inflammatoire polymorphe (cellules lympho-histiocytaires et polynucléaires) avec des zones de nécrose parfois.

• le deuxième aspect est celui d'une pneumonie interstitielle à éléments mononucléés avec métaplasie des pneumocytes : la lumière alvéolaire est souvent remplie de fibrine

• on note à un endroit l'existence de calcifications, surtout au niveau des vaisseaux

- 2ème fragment -

On reconnaît encore les dessins alvéolaires (fig. 2, p. 37) mais la majeure partie du prélèvement est envahie par des amas mycéliens qui existent sous forme de filaments enchevêtrés de spores et d'organes à type de tête aspergillaire (fig. 3, p. 37).

On est frappé par l'aspect invasif de ces amas mycéliens que l'on retrouve dans l'alvéole, sa paroi, les bronches et même les vaisseaux.

Les colorations spéciales par le PAS et le Gomori-Grocott et l'aspect des filaments et des organes reproducteurs permettent d'affirmer le diagnostic d'infection à Aspergillus fumigatus (fig. 4 et 5, p. 38).

- En conclusion, ces 2 fragments donnent un aspect d'aspergillose pulmonaire diffuse avec quelques points de pneumonie interstitielle et des calcifications pulmonaires.

c) - Examen anatomopathologique dans le laboratoire du Professeur Diebold -

- 1er fragment :

Sclérose pulmonaire très importante infiltrée de cellules inflammatoires à base de petits lymphocytes surtout.

- 2ème fragment :

Nécrose ischémique très importante sur un foyer d'atélectasie. Les vaisseaux de type artériel sont envahis de filaments mycéliens.

- En conclusion :

Localisation pulmonaire d'une leucémie lymphoïde chronique avec foyers d'atélectasie et séquelles de pleurésie associés à une aspergillose diffuse.

4/ - Résumé anatomoclinique -

Chez un homme de 46 ans, atteint de leucémie lymphoïde chronique depuis 1972 et traité depuis 1974 par Chlorambucil puis prédnisolone, apparaît après 2 mois de traitement une pneumopathie diffuse surtout localisée à la base droite et résistante tant aux antibiotiques habituels qu'aux antituberculeux.

Pendant 3 mois, malgré de multiples prélèvements, des examens sérologiques et un brossage bronchique, aucun agent infectieux n'est retrouvé pour cette pneumopathie également résistante à la pentamidine.

La biopsie chirurgicale seule apportera le diagnostic d'aspergillose pulmonaire diffuse dûe à Aspergillus fumigatus et permettre d'instituer une thérapeutique adéquate à base de fluoro-5-cytosine.

Celle-ci, après un échec relatif de 2 mois du fait de doses peut être insuffisantes, semble avoir jugulé l'infection en 1 mois après doublement des doses ; le traitement n'est toutefois arrêté que 2 mois plus tard, date à laquelle il ne persiste que le problème hématologique sous-jacent.

Fig. 2 - Envahissement et destruction du tissu pulmonaire par des filaments mycéliens. Observation n° 2 (Gomori Grocott, x 64).

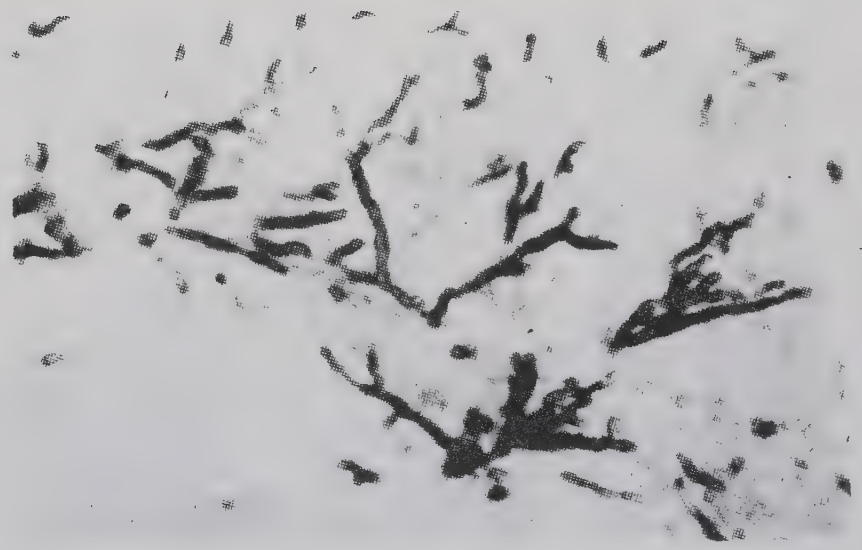


Fig. 3 - Filaments mycéliens réguliers, de 3 à 4 microns de large, avec des ramifications dichotomiques partant avec un angle de 45° et parallèles entre elles ; ceci évoque un Aspergillus - Observation n° 2 (Gomori Grocott, x 622).

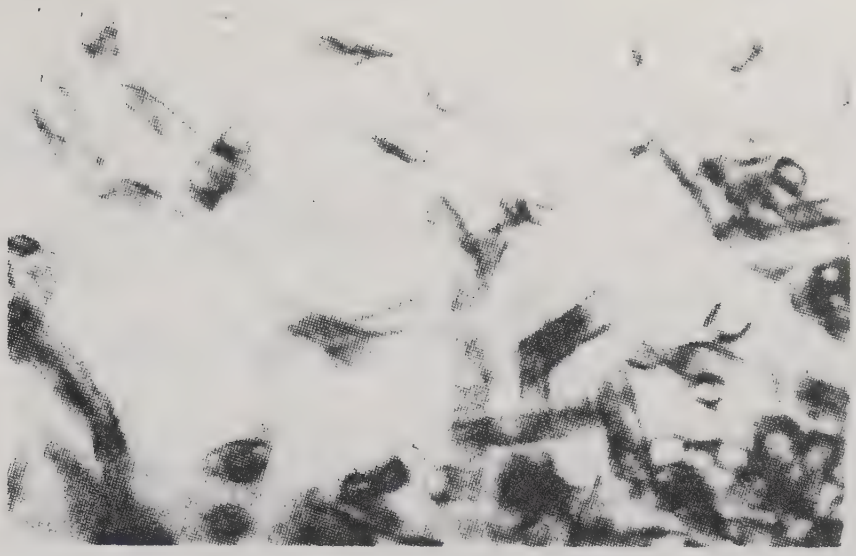


Fig. 4 - Même aspect que sur la fig. 3 ; les septations sont plus ou moins visibles au niveau des ramifications. - Observation n° 2 (Gomori Grocott, x 1500).

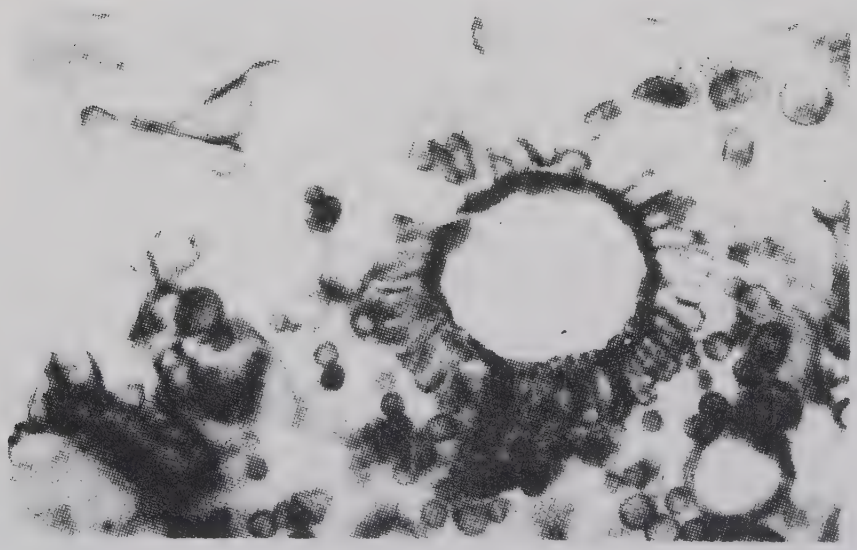


Fig. 5 - Tête aspergillaire globuleuse avec une seule rangée de phialides qui couvre une grande partie de la vésicule ; phialospores ; ceci évoque un Aspergillus fumigatus - Observation n° 2 (Gomori Grocott, x 1500).

C - CANDIDOSE PULMONAIRE : observation n° 3 (service du Professeur Brouet) -

1/ - Histoire de la maladie -

Le 13 février 1974, Mr L. Antonio, portugais âgé de 72 ans, est hospitalisé dans le service de dermatologie de l'hôpital Saint Louis pour pemphigus séborrhéique.

Ce diagnostic sera confirmé par une étude histologique et immunologique. Comme c'est souvent un syndrome paranéoplasique, une recherche dans ce sens est entreprise : un transit gastroduodénal et une urographie intraveineuse avec tomographies se révéleront négatifs. Par ailleurs le cliché pulmonaire montre des séquelles de tuberculose : calcifications pleurales et hilaires droites.

Le traitement suivant est aussitôt entrepris : prednisone : 60 mg/24 h et azathioprine : 50 mg/24 h.

Dans les semaines suivantes, les résultats sont assez satisfaisants du point de vue du pemphigus.

Mais le 13 mars apparaît une fièvre de 38°5 environ et la radiographie pulmonaire révèle une image macronodulaire. Sous traitement antibiotique par ampicilline et gentamycine la courbe thermique redevient sensiblement normale jusqu'au 27 mars.

Mais de nouvelles radiographies faites le 25 mars montrent des images sus-claviculaires pouvant fort bien évoquer la reviviscence d'une tuberculose ancienne. A partir de ce moment, on constate une aggravation assez rapide de l'état pulmonaire tant au point de vue clinique que radiologique parallèlement à une ascension de la température qui malgré l'antibiothérapie atteint 39° le 2 avril.

Le 3 avril, le malade est transféré dans le service de réanimation du Professeur Brouet à l'hôpital Cochin.

Le bilan pratiqué donne les résultats suivants :

- foyer droit à la radiographie
- hypertrophie auriculaire droite à l'ECG
- la bronchoscopie montre seulement un aspect purulent.

Les hypothèses diagnostiques sont alors les suivantes :

- tuberculose mais l'évolution très rapide (en 10 jours) des lésions radiologiques est peu en sa faveur malgré un facteur favorisant : la corticothérapie à fortes doses.

- pneumopathie bactérienne dûe à un germe résistant aux antibiotiques

- pneumopathie à Pneumocystis Carinii mais l'immunodépression n'a duré qu'un mois

- mycose pulmonaire.

Les jours suivants, après arrêt de l'azathioprime et des corticoïdes et sous les mêmes antibiotiques à plus forte dose, la fièvre persiste et l'état clinique continue à s'aggraver.

Un traitement par la fluoro-5-cytosine : 3 g/24 h est suivi pendant quelques jours d'une régression de la fièvre.

Le 9 avril, la température remonte et on constate la présence d'une baisse de l'hématocrite sans hémorragie extériorisée, d'une leucopénie et d'une hypoplaquettose. Le lendemain, le malade est intubé. Les gaz du sang montrent les résultats suivants : Pa 02 : 46 mm de Hg, Pa C02 : 68 mm, pH : 7,21.

Le 12, survient une hémoptysie et on a une bilatéralisation des images avec apparition d'une opacité pleurale. On reprend un traitement par prednisone à la dose de 40 mg/24 h et on administre par voie intraveineuse un autre antimycosique : l'amphotéricine B.

Malgré une baisse de la fièvre (peut être dûe à cette dernière drogue) et l'absence de saignement, le malade meurt le 14 avril.

2/ - Autopsie et examen histologique -

Ils révèlent une candidose diffuse du poumon atteignant surtout l'arbre bronchique où l'on constate la présence de pseudofilaments mêlés à des formes levuriformes (fig. 6, p. 42).

3/ - Résumé anatomoclinique -

Chez un homme de 72 ans, atteint de pemphigus séborrhéique et ayant reçu des doses importantes de corticoïdes et plus modérées d'azathioprine, apparaît après 1 mois de ce traitement une pneumopathie rapidement progressive malgré une forte antibiothérapie.

La mort survient 1 mois après malgré 8 jours de traitement par la fluoro-5-cytosine remplacée par l'amphotéricine B 24 h avant la mort.

L'autopsie révèle alors une candidose pulmonaire diffuse.

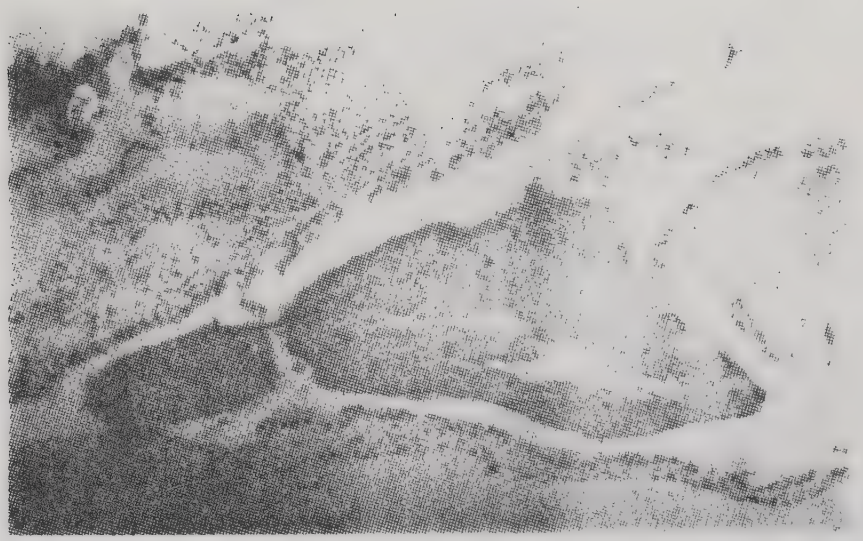


Fig. 6 - Amas fongique occupant l'intérieur d'une bronche - Observation n° 3 (PAS, x 64).

D - CRYPTOCOCCOSE PULMONAIRE : observation n° 4 (service du Professeur Brouet)

1/ - Histoire de la maladie -

Chez Madame A. Marie-Paule, sans profession, âgéede 50 ans, apparaissent en octobre 1971, des adénopathies multiples jugulocarotidiennes. Une leucémie lymphoïde chronique est alors diagnostiquée.

A partir de février 1972, elle est traitée par du chlorambucil auquel s'ajoute en mai de la prednisolone.

En juillet, devant la persistance et l'augmentation de volume des adénopathies, une cobaltothérapie de 3 semaines est entreprise, ce qui amène une amélioration.

En juin 1973, survient une rechute ; un nouveau traitement par le chlorambucil est entrepris. La NFS se normalise grossièrement mais les adénopathies persistent.

En août, au cours de ce traitement, apparaît une fièvre avec altération de l'état général. Aucune étiologie précise n'est retrouvée.

En décembre, devant cet état fébrile persistant depuis 5 mois,la malade est hospitalisée.

Malgré un traitement par céphalotine et gentamycine, le fièvre persiste et le 23 décembre apparaît un essoufflement avec crachats hémoptoïques.

La radiographie montre l'apparition d'opacités diffuses des 2 champs pulmonaires alors que celle du 20 décembre ne montrait que des adénopathies médiastinales.

La patiente est alors transférée dans le service de réanimation respiratoire du Professeur Brouet à l'hôpital Laënnec. Elle arrive en état de choc et grande hypoxie.Cette dernière ne se répare pas sous ventilation artificielle et oxygène pur.

Malgré une réanimation intensive, le décès survient le 24 décembre par collapsus irréversible et non correction de l'hypoxie.

2/ - Autopsie - Le 24 décembre 1973 -

a) - Abdomen -

Tous les organes sont normaux.

b) - Thorax -

- pas d'épanchement
- poumon droit et gauche :
  - fermes à la palpation
  - arbre bronchique normal
  - vaisseaux sanguins remplis de caillots
  - Parenchyme : aspect dense et rougeâtre des 3 lobes, évoquant des infarctus.

3 / - Etude histologique -

Elle est réalisée sur coupes colorées par l'hémalun-cosine-safran puis par des méthodes plus spécifiques : PAS , Gomori-Grocott , Muci-Carmin.

a) Au niveau des 2 poumons, on décèle :

- une alvéolite oedématense
- une alvéolite hémorragique
- des infiltrats nodulaires d'éléments de la lignée lymphocytaire de type lymphoblastique.

Au sein de ces lésions, on constate la présence d'éléments ovalaires semblant encapsulés. Une coloration par le PAS évoque Cryptococcus néoformans (fig. 7 et 8, p.46) et celle par le Muci-Carmin le confirme en colorant en rose cette capsule.

Ces colorations et celle du Gram-Weigert n'ont pas montré la présence de Pneumocystis Carinii.

b) - Glanglion interlobulaire -

Une prolifération cellulaire de type lymphoblastique est retrouvée.

4/ - Résumé anatomoclinique -

Chez une femme de 50 ans, atteinte d'une leucémie lymphoïde chronique découverte en 1971 et traitée une première fois en 1972 pendant 6 mois, survient une rechute un an plus tard.

Celle-ci est traitée par le chlorambucil et, 2 mois plus tard, apparaît un état fébrile qui persiste 5 mois avant de s'aggraver brusquement malgré un traitement antibiotique.

Le décès survient rapidement dans un tableau de pneumopathie diffuse avec très grande hypoxie.

A l'autopsie, on a la surprise de découvrir une cryptococcose pulmonaire diffuse.

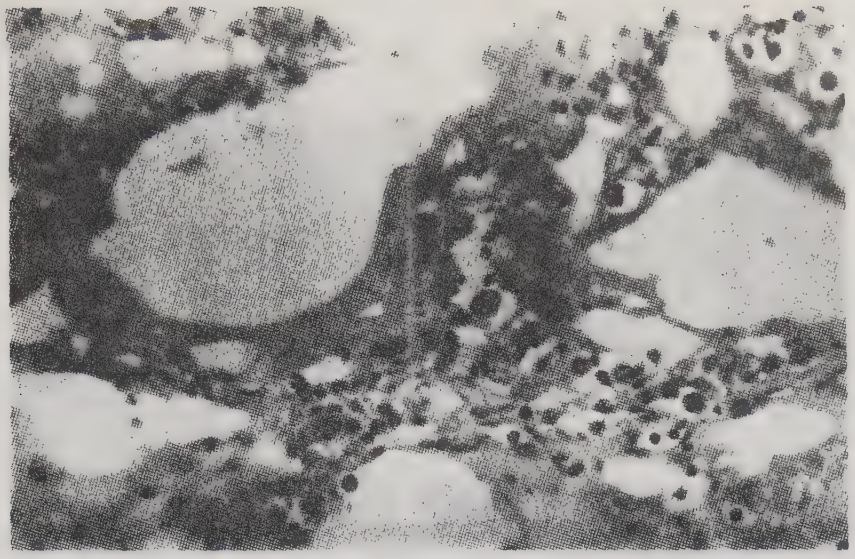


Fig. 7 - Au sein d'un parenchyme pulmonaire infiltré, présence d'éléments fongiques levuriformes de 6 à 14 microns de diamètre - Observation n° 4 (PAS, x 160).

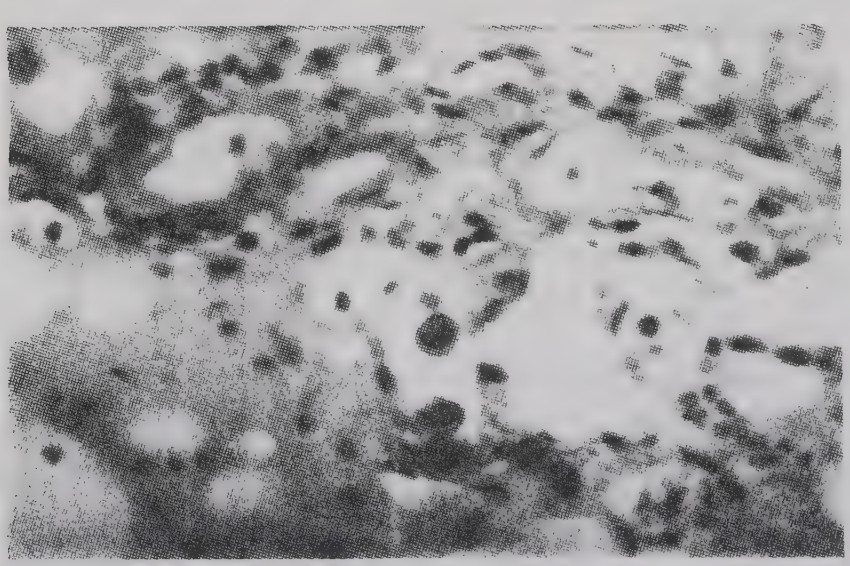


Fig. 8 - Même aspect que sur la fig. 7 ; une capsule épaisse, faiblement colorée par le PAS, évoque Cryptococcus néoformans - Observation n° 4 (PAS, x 622).

E - MUCORMYCOSE PULMONAIRE : observation n° 5 (service du Professeur Brouet) -

1/ - Histoire de la maladie -

En septembre 1972, une leucémie aigue lymphoblastique est diagnostiquée chez Mr J. Maxime, technicien âgé de 26 ans. Elle est traitée dans le service d'hématologie du Professeur Bernard à l'hôpital Saint Louis.

Après arrêt du traitement et au cours de la rémission qui a suivi, survient en septembre 1973 une pneumopathie fébrile, diffuse et bilatérale avec hypoxie et normocapnie ; toutes les recherches bactériologiques sont négatives mais elle régresse en 1 mois sous traitement antibiotique.

Une rechute de la leucémie survient en décembre 1974 ; on trouve 50 % de lymphoblastes dans la moëlle le 16 décembre.

Un traitement comprenant cyclophosphamide, asparaginase, rubidomycine et prednisolone, est mis en oeuvre.

Un mois après, le 9 janvier 1975, le malade est en aplasie médullaire. Le 10 janvier survient un point de côté fébrile et apparaît en 3 jours un foyer pulmonaire gauche avec souffle tubaire à l'auscultation et atélectasie du lobe supérieur gauche et de la lingula à la radiographie.

L'état respiratoire s'aggrave rapidement et le 14 janvier le malade est hospitalisé dans le service de réanimation du Professeur Brouet à l'hôpital Laënnec. A l'entrée, on constate :

- assez bon état général, température de 40°
- pas de signe neurologique
- expectoration purulente, énorme souffle tubaire de l'aisselle, quelques râles crépitants
- tachycardie importante sans autres signes cardiovasculaires
- hémorragies buccales, cenjonctivales, rétroorbitaires et trachéales mais fond d'oeil normal.
- pôle de rate.

Les examens donnent les résultats suivants :

- Radiographie pulmonaire : foyer pulmonaire gauche

- ECG : tachycardie sinusale avec onde T bosselée dans les précordiales, ce qui évoque une hypokaliémie

- Ionogramme : on note une kaliémie à 1,9 m Eq/l ; la cause en est sans doute le traitement prolongé par prednisolone arrêté récemment

- NFS : aplasie médullaire : GB : 800 ; GR : 1.085.000, plaquettes 42 000

- Pas de signe de coagulation intravasculaire disséminée

- Gaz du sang : Pa 02 : 60 mm de Hg, Pa C02 : 39 mm, pH : 7,44.

Devant ce tableau, différents agents étiologiques sont envisagés :

- bactérie
- bacille de Koch mais il n'est pas vu à l'examen direct ni à la culture
- virus tel le cytomégalovirus
- champignon : Candida ou Aspergillus
- Pneumocystis carinii.

Des examens sérologiques de la candidose : double diffusion en agarose, immunoélectrophorèse et immunofluorescence seront négatifs.

Une fibroscopie avec brossage bronchique faite le 16 janvier, montre une bronche lobaire inférieure gauche très hémorragique avec la présence d'hématies, de polynucléaires, de plasmocytes et de cellules cylindriques bronchiques ; il n'y a pas de cellule néoplasique. Les colorations spécifiques ne montre pas de Pneumocystis mais seulement des images kystiques dont la paroi est colorée par le Gomori-Grocott et qui évoquent des spores d'origine fongique. Les cultures ne donnent que quelques rares colonies de Candida.

Le traitement immédiat a consisté en intubation et ventilation assistée ; les aspirations ont alors ramené des sécrétions sanglantes mais non purulentes.

Le reste du traitement a été le suivant :

- gavage par sonde gastrique et correction de l'hypokaliémie
- antibiothérapie polyvalente : ampicilline et gentamycine jusqu'au 18 janvier puis tobramycine et carbénicilline
- un antimycosique, la fluore-5-cytosine : 6g/24 h à partir du 17 janvier
- correction de l'aplasie médullaire par de multiples transfusions de culots plaquettaires, leucocytaires et globulaires malgré le risque d'aggraver la pneumopathie par précipitation des éléments figurés au niveau des artérioles pulmonaires ou même par embolie.

Les suites ont consisté en une aggravation progressive :

- Persistance de la température (entre 38 et 40°)
- Persistance de l'aplasie : NFSdu 23 janvier : GB : 500, plaquettes 20.000
- Extension clinique et radiologique du foyer pulmonaire avec bilatéralisation à partir du 21 janvier : opacité floues et floconneuses. Les gaz du sang demeurent cependant corrects sous ventilation enrichie à 50 % d' 02
- Apparition le 20 janvier d'une altération de la conscience avec raideur de la nuque sans autre signe neurologique, témoin peut être d'une localisation méningée de l'infection. La ponction lombaire (PL) se révèle infructueuse à 4 reprises. L'électroencéphalogramme (EEG) donne une suspicion de foyer tempore-pariétal.
- Apparition le 20 janvier d'une insuffisance rénale à diurèse conservée :
  - urée : 1,20 g/l (0,50 à l'entrée)
  - urée urinaire : 6 à 7 g/l (24 g à l'entrée)
  - albuminurie : 0,80 g/l
  - kaliémie normale.

Cette insuffisance rénale a bien réagi à un traitement par furosémide. Son étiologie par contre a posé des problèmes :

- infectieuse mais pas de choc prolongé
- pas de drogue néphrotoxique
- précipitation d'éléments figurés lors des transfusions.

Puis le 23 janvier, le malade décède d'un arrêt cardiaque brutal.

2/ - Autopsie -

a) - Abdomen -

- Pas d'épanchement
- Foie : 1950 g : aspect jaunâtre à la coupe
- Rein droit : 250 g : congestif à la coupe
- Rein gauche : 250 g : aspect identique
- Rate : 300 g : aspect noirâtre à la coupe
- Les autres organes sont normaux.

b) - Thorax -

- Pas d'épanchement ni d'adhérence
- Poumon droit : 1350 g : aspect ecchymotique à la coupe : arbre bronchique et gros vaisseaux libres, parenchyme dense et hépatisé dans les 3 lobes sauf au niveau du sommet
- Poumon gauche : 1220 g : aspect identique à celui du poumon droit
- Médiastin normal
- Coeur : épanchement péricardique séro-hémorragique de faible abondance (50 ml), pas d'adhérence, coronaires normales, OM : 11 cm, OA : 7 cm, OP : 6 cm, OT : 11 cm.

c) - Cerveau -

- Aspect de méningite purulente.

3/ - Etude histologique -

a) - Plusieurs prélèvements au niveau des 2 poumons ont été examinés -

L'aspect d'ensemble est celui d'une alvéolite hémorragique associée par endroit à une alvéolite fibrinomacrophagique. Les lumières bronchiques sont souvent libres mais il existe quelquefois des signes de bronchiolite.

Cependant on est frappé par des lésions des artères qui sont remplies d'hématies et, parmi celles-ci, on note la présence de nombreux filaments mycéliens (fig. 9, p. 53).

Leur nature mycosique est confirmée par les colorations PAS et Gomori-Grocott ; devant l'absence de septation au niveau des ramifications, la taille et d'autres caractères, on peut affirmer qu'il s'agit d'un champignon de la classe des Phycomycètes (fig. 10, p. 53). Les mêmes filaments colonisent également la lumière et la paroi alvéolaire.

b) - Les autres organes, en particulier la rate, les reins et les méninges ainsi que les régions orbitaires n'ont pas été étudiés.

c) - En résumé - pneumopathie "infarctoïde" diffuse où on retrouve en abondance des filaments de phycomycètes envahissant même les artères.

4/ - Résumé anatomoclinque -

Chez un homme de 26 ans, atteint de leucémie aigüe lymphoblastique diagnostiquée et traitée une première fois en 1972, apparaît en 1973, lors de la rémission, une pneumopathie qui cède à une antibiothérapie.

Puis en 1974, après un mois de traitement par des antimitotiques et un corticoïde pour une rechute de cette leucémie, apparaît une aplasie médullaire associée à une pneumopathie gauche résistante aux antibiotiques puis à la fluoro-5-cytosine.

En l'espace de 10 jours, le malade meurt avec diffusion de cette pneumopathie aux 2 poumons et survenue de localisations méningée et peut être rénale.

A l'examen histologique on découvre l'agent étiologique qui est associé à des lésions très envahissantes et thrombosantes ; c'est un champignon de la classe des phycomycètes.

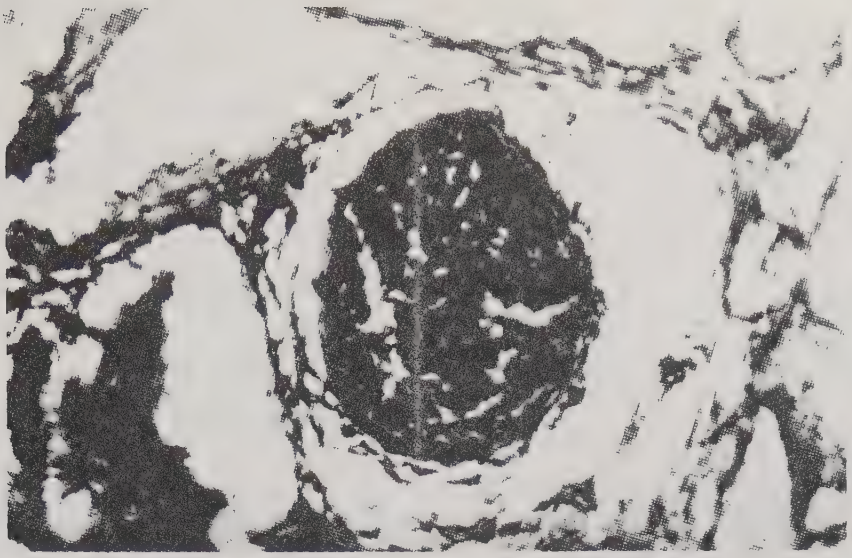


Fig. 9 - Thrombose et envahissement d'un vaisseau artériel pulmonaire par des filaments mycéliens - Observation n° 5 (Gomori Grocott, x 160).

Fig. 10 - Filaments mycéliens irréguliers de 10 microns, plus larges que ceux d'Aspergillus, avec des ramifications à angle droit et sans septation ; ceci évoque un phycomycète - Observation n° 5 (Gomori Grocott, x 1500).

C H A P I T R E III

D I S C U S S I O N

A - FREQUENCE DES MYCOSES PULMONAIRES OPPORTUNISTES -

a) - Remarques préliminaires -

Comme nous l'avons dit dans l'introduction (p. 9), les mycoses quoique rares sont depuis quelques années en augmentation constante comme les autres infections opportunistes (65, 37, 17). Une brève revue de la littérature nous permettra de mieux situer le problème.

b) - En 1964, une étude de Hill et Coll. (33) concerne 61 transplantés -

Parmi les 32 patients décédés (52 %) entre 7 et 20 jours après la transplantation, 81 % ont une infection pulmonaire sévère vérifiée à l'autopsie.

Le tableau suivant montre les germes retrouvés dans leurs poumons :

- Candida.....	10 fois,	soit 91 % des isolements fongiques	42 % des isolements
- Aspergillus.....	1 "	soit 9 % des isolements fongiques	
- Cytomégalovirus...	15 "	très souvent associé	57 % des isolements
- Bactéries diverses	10 "		70 % des isolements
- Pseudomonas.....	7 "		
- Nocardia.....	1 "		
- Pneumocystis.....	1 "		

On constate que ces agents sont d'ailleurs souvent associés chez un même malade.

c) - Le même auteur, 3 ans plus tard (34), sur une série de 123 transplantés soumis à un traitement immunodépresseur, note 65 décès (soit 53 %).

Ici encore les champignons occupent une place importante (37 % des isolements). Le Candida est retrouvé dans 61 % des infections fongiques, l'Aspergillus dans 29 % et l'Histoplasma dans 9 %.

Le tableau suivant montre la fréquence des autres germes :

- Cytomégalovirus...	30 fois, très souvent associé	46 % des isolements
- Entérobactéries...	9 "	66 % des isolements
- Cocci.....	3 "	
- Pseudomonas.....	16 "	
- Mycobactéria tuberculosis...	2 "	
- Nocardia.....	3 "	
- Pneumocystis.....	9 "	

d) - En 1972, Bientz (9), dans une étude de 198 transplantés, dénombre chez 37 patients (20 %) 41 épisodes d'infection bronchopulmonaire évidente cliniquement. Il est à noter que dans cette série, il n'est pas pratiqué d'autopsie systématique.

Chez 29 % de ces infections pulmonaires, aucun agent n'est identifié. Chez les 70 % restant, on isole :

- Aspergillus.....	2 fois	soit 8 % des isolements
- Nocardia.....	1 "	soit 123 % des isolements
- Pneumocystis.....	4 "	
- Bacille de Koch...	8 "	
- Pseudomonas.....	2 "	
- Cocci.....	9 "	
- Entérobactéries...	6 "	
- Autres bactéries..	2 "	

Il faut signaler que l'intervalle de temps séparant la transplantation de l'infection est variable : la plupart des accidents infectieux surviennent dans les 3 à 4 premiers mois ; quelques-uns, dûs à des cocci ou au bacille de Koch, de 3 à 12 mois après. Ces constatations rejoignent celles d'Hill ainsi que celles de Rikfind.

e) - En 1967, un travail de Rifkind et coll. (51) porte sur 111 transplantés suivis pendant 3 ans ; 50 % décèderont et presque tous seront autopsiés.

Chez 36 % de ces décès, on note une infection fongique :

- Candida..... 12 fois, soit 60 % de ces infections
- Aspergillus..... 5 " soit 24 % "
- Histoplasma..... 1 " soit 5 % "

Dans 10 % d'entre elles, 2 champignons coexistent et la présence simultanée de bactéries est retrouvée chez 90 %. De même, le Pneumocystis est présent chez 24 % et le cytomégalovirus chez 62 %.

Par ailleurs, la fréquence plus grande de ces mycoses opportunistes chez les patients de sexe masculin (85 % des cas autopsiés) pourait suggérer une action des hormones masculines dans la susceptibilité aux infections fongiques.

Quant à la localisation de l'infection fongique, elle est pulmonaire de façon prédominante dans 90 % des cas, mais ne l'est exclusivement que dans 52 %. Les autres organes touchés sont le tube digestif (43 % des cas), le système nerveux central (38 %), l'appareil génito-urinaire (19 %), des organes divers (48 %).

f) - Enfin, en 1970, Young et coll. (65) dans une étude de 98 Aspergilloses diffuses, toutes autopsiées de façon complète, commencent par noter une augmentation globale de ces cas : 25 % des observations de 1953 à 1961, 75 % de 1961 à 1970.

90 % de ces cas ont une hémopathie maligne ; les autres sont atteints de cancer, de pancytopénie ou de collagénose.

Les organes atteints dans ces divers cas figurent dans le tableau suivant :

- Poumons..... 94 % des cas
- Tube digestif..... 20 % "
- Système nerveux central... 13 % "
- Foie..... 12 % "
- Rein..... 12 % "
- Thyroïde..... 9 % "
- Coeur..... 7 % "
- Diaphragme..... 5 % "
- Sinus..... 3 % "
- Peau..... 2 % "
- Testicule..... 1 % "
- Surrénale..... 1 % "

34 % de ces patients sont porteurs d'une aspergillose disséminée. Il faut remarquer que l'atteinte pulmonaire est la plus fréquente : 94 % de ces aspergilloses et, pour 61 %, c'était la seule localisation.

Dans 9 % des cas, on note une infection pulmonaire mixte associant l'Aspergillus à des bactéries ou au Candida.

g) - En conclusion

Dans toutes ces séries, on constate les faits suivants :

- les mycoses représentent une part importante parmi le nombre croissant des infections opportunistes (38 % en moyenne, sauf 8 % pour Bientz, mais dans cette série il n'y a pas eu d'autopsie systématique)
- les localisations pulmonaires sont prédominantes (90 % des cas environ)
- les champignons les plus souvent rencontrés sont le Candida pour 70 % des cas et l'Aspergillus pour 20 %
- Ces derniers sont très fréquemment associés à d'autres germes.

B - ETUDE PARTICULIERE DES MYCOSES LES PLUS OBSERVEES EN EUROPE -

1/ - Aspergillose -

a) - Définition -

C'est une maladie aigüe ou chronique dûe au développement intratissulaire d'un champignon filamenteux exosaprophyte du genre Aspergillus (18).

b) - Fréquence -

Cette affection, qui toutes formes comprises est la plus fréquente des mycoses pulmonaires européennes (37), ne vient en fait qu'au second rang parmi les formes opportunistes (P. 57) (65).

c) - Mycologie -

Ces champignons appartiennent aux aspergillales, classe des ascomycètes (P. 14).

1 - Le filament est septé, uniforme, d'un diamètre de 4 microns environ ; il présente régulièrement des ramifications dichotomiques se détachant avec un angle de 45° et à peu près parallèles entre elles (18, 65, 48, 41, 16, 37, 45).

2 - La multiplication asexuée est caractéristique (18, 37, 66) :

- le filament qui porte la fructification (conidiophore) est gros : 10 microns de diamètre parfois.
- il se renfle en une vésicule qui porte des phialides sur lesquelles s'insèrent les phialospores disposées en chaîne : c'est la classique tête aspergillaire
- seules ces 2 caractères permettent le diagnostic différentiel avec le genre Penicillium (18).

3 - La reproduction sexuée est en effet la même pour les 2 genres : les cellules reproductrices se développent à l'intérieur d'une coque : le périthèce et donnent un asque où se forment 8 ascospores (18).

4 - Les caractères du conidiophore et l'aspect de la tête, ainsi que certaines caractéristiques de culture, dans certains cas, permettent le diagnostic d'espèce (18, 66) :

- Ainsi Aspergillus fumigatus qui est de loin le plus fréquemment rencontré en pathologie humaine (18, 65, 9, 15, 37, 66), à part le fait qu'il donne rapidement et jusqu'à une température de 45° des colonies laineuses et verdâtres produit des conidiophores de 6 microns de large sur 400 de long, lisses, avec une vésicule de 20 à 30 microns en forme de massue ; les phialides de 6 microns sur 3 sont disposées en une seule série et naissent sur la moitié ou les 2/3 supérieurs de cette vésicule de façon à être toutes parallèles entre elles et à former avec les chaînes de phialospores (3 microns de diamètre) une colonne parfois très longue (300 microns ou plus) (18). Aspergillus fumigatus synthétise de nombreuses substances (18) : des antibiotiques qui expliqueraient l'absence de surinfection des lésions aspergillaires (9, 48, 16), des substances toxiques dont une kinase qui activerait la proplasmine, ce qui expliquerait la tendance hémorragique des lésions (49)

- D'autres espèces sont rencontrées chez l'homme :

  • Aspergillus (A.) flavus : conidiophore ornementé et tête plus ou moins sphérique avec souvent 2 rangées de phialides ; il secrète une substance : l'aflatoxine (16, 18) responsable peut-être du cancer du foie (18, 65, 66)

  • A. niger surtout retrouvé dans les formes localisées (aspergillomes) : tête arrondie, 2 séries de phialides (18, 65, 66)

  • A. nidulans : conidiophore très court et sinueux, tête sphérique avec 2 séries de phialides (18)

d) - Epidémiologie -

Les "Aspergillus" sont très répandus dans la nature et leur répartition est mondiale (p. 15) (18, 16; 37, 9).

La race, le sexe ou l'âge du sujet ne semble avoir aucun rôle sur la fréquence de la maladie (18), mais Rifkind conteste l'absence d'influence du sexe dans les formes diffuses (51).

Aucune profession ne semble plus exposée que les autres (18, 65) et cette mycose semble aussi fréquente en ville qu'à la campagne. Pourtant les premières observations de Renon semblaient indiquer un risque plus grand pour les gens en contact avec les pigeons, mais ce fait n'a jamais été confirmé ; il en est de même pour la manipulation de graines moisies (18).

Par contre, les composts végétaux semblent être une source remarquable d'A. fumigatus qui est un champignon thermophile (18).

De toute façon, ce champignon avant tout opportuniste (p. 15) ne donne que des cas sporadiques, non contagieux dont l'allure anatomoclinique est très diverse et dépend du terrain (65, 12, 16, 45).

e) - Formes anatomocliniques et pronostic -

1 - Parmi les formes pulmonaires, on distingue 2 aspects très différents :

- les formes localisées (aspergillome, aspergillose pleurale (7), forme pseudo-tuberculeuse) déjà éliminées de notre étude du fait d'une physiopathologie particulière (p. 17) et qui ont fait l'objet de nombreux travaux ces dernières années (2, 16, 37, 7, 17, 48, 18, 31, 53)
- les formes diffuses : parmi celles-ci, nous éliminerons l'asthme (16, 37) qui n'entre pas dans le cadre des mycoses mais dans celui des allergies, et nous étudierons seulement les formes envahissantes, y compris la bronchite mucomembraneuse qui, habituellement bénigne et d'extension limitée, peut prendre une forme beaucoup plus extensive chez le sujet au défenses générales affaiblies (54, 65, 2, 5, 9, 37, 64).

2 - L'étude de Young et coll.(65), déjà citée (p. 56), permettra de voir les différents aspects de cette forme maligne de la maladie qui ont été confirmés par d'autres auteurs (41, 45).

Les 92 localisations pulmonaires (94 %) des 98 aspergilloses envahissantes autopsiées se répartissaient ainsi :

- Bronchopneumonie nécrosante.....	30	soit 32 %	des cas
- Infarctus pulmonaire hémorragique	29	" 31 %	"
- Miliaire.....	9		
- Abcès multiples localisés.....	3	" 16 %	"
- Abcès solitaire.....	3		
- Pneumonie lobaire.....	8	" 8 %	"
- Bronchite aspergillaire.....	8	" 8 %	"
- Aspergillome.....	1		
- Granulome.....	1	" 2 %	"

Les 2 formes courantes habituellement, l'aspergillome et l'asthme aspergillaire sont quasi absentes et se retrouvent chez les seuls sujets non atteints d'hémopathie mais porteurs d'une affection cardiaque ou pulmonaire.

Les formes bronchopneumoniques sont graves et peuvent expliquer la mort pour 1/3 d'entre elles ; dyspnée, fièvre et toux non productive sont le plus fréquemment rencontrées mais les symptômes sont souvent peu abondants ou minimes.

Les infarctus pulmonaires sont accompagnés de fièvre et de dyspnée avec toux sèche, mais un point de côté associé à un frottement pleural est signalé dans 61 % de ces cas. Le diagnostic évoqué est une embolie pulmonaire ou une insuffisance cardiaque aigüe avec oedème pulmonaire.

Dans les abcès solitaires, il faut noter une infection bactérienne préalable et l'Aspergillus semble avoir colonisé les lésions. Les abcès localisés sont asymptomatiques. Pour les abcès miliaires, il faut également signaler une infection bactérienne initiale.

La bronchite aspergillaire dûe au développement en nappe du champignon dans les bronches entraînent des accès de toux avec expectoration mucopurulente, parfois hémoptoïque, mais chez ces malades elles sont plus extensives, avec des ulcérations et des atteintesdu parenchyme voisin, sans être pour autant responsables de la mort des patients.

Les formes de pneumopathie lobaire aigüe font évoquer une étiologie bactérienne avant tout et causent la mort des 8 patients qui en sont atteints.

En résumé, il faut insister sur la caractéristique générale de ces formes : l'invasion des tissus et des vaisseaux avec thrombose, infarctus, hémorragie et souvent dissémination du champignon aux autres organes, quoique celui-ci n'est jamais été isolé du sang (65). Chez les patients immunodéprimés, les manifestations cliniques de thromboses multiples devront donc faire évoquer la possibilité d'une aspergillose et entreprendre les examens nécessaires à la recherche d'une mycose (voir plus loin p. 80) (65).

3 - Ces formes ont évidemment toutes un pronostic très sombre contrairement aux formes localisées (17, 16, 53) car de plus on est assez désarmé devant l'Aspergillus (17) (voir traitement p. 93).

f) - Observations n° 1 et n° 2 -

Le cas n° 1 (p. 26) rentre dans le cadre des formes hémorragiques peu fébriles (31 % des cas d'aspergillose pulmonaire diffuse) et simulant un infarctus tant cliniquement que macroscopiquement lors de l'autopsie (p. 61).

Le cas n° 2 (p. 30) simule d'abord une pneumonie fébrile de la base droite, associée à une réaction pleurale. Il semble qu'après la biopsie chirurgicale , cette aspergillose pulmonaire diffuse ait pris la forme correspondant aux abcès localisés (p. 61). Il faut noter qu'il survient 2 pneumothorax au niveau de ce foyer de pneumonie mais leur caractère spontané est discutable.

2/ - Candidose -

a) - Définition -

Ce sont des affections aigües ou chroniques, superficielles ou profondes, dûes au développement intratissulaire d'un champignon levuriforme du genre Candida (18).

b) - Fréquence -

C'est la plus fréquente des mycoses chez les sujets cancéreux (P. 57) (65). En 1966, aux Etats-Unis, 22 % des morts d'origine mycosique étaient dûes à un Candida (18).

c) - Mycologie -

Ces champignons appartiennent aux saccharomycétales, classe des ascomycètes (P. 14). Le monde des champignons levuriformes est immense et, seules quelques espèces, réparties dans les divers genres, sont pathogènes.

1 - Ainsi le genre Candida comprend environ 81 espèces -

Parmi elles, une dizaine d'espèces, qui peuvent se développer à 37°, sont susceptibles de devenir pathogènes (17).

Les colonies blanches, crèmeuses, caractéristiques des champignons levuriformes,contiennent des levures de 3 à 6 microns et ne montreront des filaments et des fructifications qu'après repiquage sur milieu PCB (pomme de terre, carotte, bile), pauvre en glucose, riche en polysaccharides ; les sels biliaires ou le tween 80 peuvent remplacer la bile;sur ce milieu, à 27°, et après ensemencement en surface et en profondeur, des pseudofilaments courts et de vrais hyphes longs poussent en 24 h, ce qui est caractéristique des levures du genre Candida ainsi que la formation de blastospores entre 2 articles (à côté de leur production habituelle en surface des corps levuriformes) (18, 9).

Tous ces champignons sont uréase négative et fermentent les sucres.

2 - Le diagnostic d'espèce -

A côté du Candida albicans qui était et reste le plus fréquemment rencontré en pathologie humaine, citons : Candida tropicalis, pseudotropicalis, krusei, parakrusei, parapsilosis et guillermondi (18, 17, 39, 9).

En plus de la sensibilité au cycloheximide et de la réduction du tétrazolium, les réactions de fermentation en anaérobiose et l'utilisation des sucres en aérobiose permettront de différencier les différentes espèces, ce qui est rarement utilisé en mycologie.

- Dans un milieu peptoné chauffé (milieu de Langeron), on constate, en cas de fermentation, la production d'acide lactique ; 6 sucres suffisent en pratique : glucose, galactose, lactose, maltose, saccharose, raffinose (18).
- L'utilisation des sucres en aérobiose est recherchée suivant la méthode des disques (auxonogramme) qui favorisent ou non à leur pourtour la croissance du champignon (18).

La croissance en surface ou également en profondeur et la pathogénicité pour l'animal par voie intraveineuse permettent également un diagnostic différentiel ; seuls Candida albicans et, dans 50 % des cas, Candida tropicalis sont pathogènes pour la souris ou le lapin et donnent des microabcès, du rein en particulier (18).

Mais en fait la caractéristique la plus importante de Candida albicans est la formation de spores terminales à paroi épaisse, de 10 microns de diamètre et présentant une double réfringence : les chlamydospores (18).

Un autre procédé très simple donnant des résultats en 4h est la filamentation dans le sérum ; à 37°, Candida albicans est la seule de toutes les levures à la donner.

d) - Epidémiologie -

Les Candida se rencontrent dans toutes les parties du monde (P. 15)

Candida albicans est, parmi les 81 espèces existantes, la seule qui se trouve exclusivement dans le tube digestif de l'homme et des animaux ; cet endosaprophyte strict ne se rencontre jamais dans la nature (17, 18).

Les autres espèces par contre se trouvent universellement répandues dans le milieu extérieur et vivent sur les divers substrats organiques tels les fruits (exosaprophytes) (17, 18, 39).

La race et le sexe n'ont aucun rôle sur la fréquence de la maladie (18), fait contesté par Rifkind (51).

Les très jeunes enfants et les vieillards sont plus sensibles à cette mycose dans sa forme digestive et une exposition professionnelle est retrouvée pour les formes unguéales et cutanées (18).

Mais dans cette thèse nous nous intéresserons surtout aux formes graves, viscérales, souvent iatrogènes, où le terrain du malade joue un grand rôle (p. 17).

e) - Formes anatomocliniques et pronostic -

Nous ne ferons donc que citer les formes suivantes (18) :

- les atteintes cutanéo-muqueuses
- l'asthme où la levure joue le rôle d'allergène
- la forme digestive : sa fréquence est en augmentation du fait de l'emploi parfois exessif des antibiotiques.

Cette dernière peut être le point de départ d'une localisation bronchique caractérisée par une toux quinteuse ramenant une expectoration mucopurulente ou hémoptoïque (18). La radiographie objective parfois des troubles de la ventilation ; à la bronchoscopie des plaques blanchâtres recouvrent une muqueuse congestive quelquefois ulcérée.

Candida peut également surinfecter de nombreuses lésions pulmonaires mais son rôle comme facteur aggravant est difficile à apprécier du fait de son endosaprophytisme (9, 45).

Nous verrons enfin les formes viscérales en particulier pulmonaires ou disséminées ; la responsabilité d'autres espèces que Candida albicans dans ces formes et leur physiopathologie ont déjà été vues (p. 24).

Leur aspect clinique est variable et non caractéristique (41, 9, 39, 40, 45, 18, 17).

- bronchopneumopathie aigüe avec images nodulaires disséminées associées à une hyperthermie avec toux quinteuse et expectoration
- pneumonie lobaire avec parfois réaction pleurale
- miliaire en cas de dissémination sanguine
- formes pseudo-tuberculeuses subaigües, rares
- forme disséminée où tous les organes peuvent être atteints en particulier le système nerveux central et la rate
- la greffe valvulaire après cathétérisme est devenue relativement fréquente (17, 18).

Ces dernières formes présentent en général un tableau infectieux sévère avec hyperthermie importante, leucocytose élevée (10 à 40.000) et anémie parfois (40). Malgré un traitement efficace leur pronostic est grave contrairement aux formes cutanéesou muqueuses.

f) - Observation n° 3 -

Le cas n° 3 (p. 39) prend l'aspect d'images macronodulaires droites pseudotuberculeuses mais d'évolution très rapide et très fébrile (voir ci-dessus). On note l'apparition d'une réaction pleurale tardive.

3/ - Cryptococcose -

a) - Définition -

Elle est parfois dénommée torulose ou blastomycose européenne. C'est une affection pulmonaire aigüe, subaigue ou chronique qui peut donner des localisations secondaires, en particulier du système nerveux central. Elle est dûe à une levure exosaprophyte : Cryptococcus neoformans (38, 18).

b) - Fréquence -

Aux U. S. A., elle vient juste après l'histoplasmose dans les décès par agent fongique (38).

Les formes bénignes ou inapparentes seraient très fréquentes, car ce champignon semble constamment pathogène (P. 15 , P. 68).(37, 17, 9, 29, 38, 18).

c) - Mycologie -

1 - Ce champignon a été récemment reconnu comme un hétérobasidiomycète et replacé dans le genre Leucosporidium du fait de la production de basidiospores (cité par 18).

2 - Parmi les 16 espèces du genre Cryptococcus, seule C. neoformans est pathogène. Ces levures ne donnent pas en général de filaments, sont uréase positives, ne fermentent pas les sucres, mais les utilisent en aérobiose. Elles sont encapsulées le plus souvent (18, 38).

3 - Cryptococcus néoformans -

C'est une levure de 4 à 20 microns. L'addition d'encre de Chine permet de voir la capsule qui apparaît comme un halo épais de 4 à 6 microns de large, situé entre la levure et les particules de carbone (41).

Des bourgeonnements, de formes ronde ou ovale et à base étroite, peuvent être observés en un ou plusieurs points (18).

Les souches virulentes de C. neoformans poussent assez rapidement à 37° et donnent des colonies crémeuses, alors que les autres espèces se développent mal (18, 38).

Les animaux de laboratoire sont sensibles à l'infection par une dose importante de Cryptococcus ; mais le lapin qui a une température de 39° 6 et les oiseaux qui ont une température encore supérieure n'y sont pas sensibles car le développement du parasite est alors inhibé (18). On utilise en particulier l'inoculation intracérébrale de la souris.

d) - Epidémiologie -

1 - Cryptococcus neoformans est une levure largement répandue à travers le monde (18, 9, 37, 17, 38).

La fréquence de la maladie ne semble pas en rapport avec l'âge, la race ou la profession du malade (18, 38).

Par contre, elle est plus fréquente chez les individus mâles (38, 18, 29).

2 - Sources d'infection -

En 1955, Emmons démontre l'association saprophytique de cette levure avec les déjections de pigeon ou d'autres oiseaux et sa présence dans le sol souillé par celles-ci ; ce fait a été confirmé par plusieurs auteurs et dans de nombreuses régions du monde (17, 18, 26, 38).

Les souches isolées ne se distinguent en rien de celles trouvées chez l'homme (18). Nous ferons remarquer que le pigeon joue ce rôle malgré sa non réceptivité au parasite (18).

3 - Malgré 2 arguments négatifs :

- aucune observation épidémiologique semblable à celles de l'histoplasmose (18).

- aucun argument immunologique (lors des tests sérologiques ou cutanés) (18).

La résistance acquise contre le Cryptococcus et la grande fréquence des formes bénignes semblent probables du fait de :

- la présence constante du parasite dans l'environnement humain (17)

- la rareté habituelle et le caractère sporadique de la maladie (18, 38, 26, 37)

- quelques épidémies d'infections pulmonaires, peut être considérées à tort comme des histoplasmoses, chez des travailleurs démolissant de vieux bâtiments fortement souillés par des déjections de pigeon (18)

- la guérison sans traitement des lésions pulmonaires chez le sujet sain (29)

- la découverte de Cryptococcus dans l'expectoration mais sans invasion des tissus chez 40 patients étudiés par Kenneth et coll. (29)

- les résultats fournis par la cryptococcose expérimentale de la souris (39, 58)

- la constation par de nombreux auteurs (17, 26, 38) d'une fréquence plus grande de la maladie chez les immunodéprimés, en particulier en association avec la maladie de Hodgkin (10).

L'ancienne interprétation physiopathologique : la capsule rendant inopérants les mécanismes de défense de l'hôte, semblerait donc inexacte.

e) - Formes anatomocliniques et pronostic -

1 - La voie d'entrée paraît donc être la plupart du temps pulmonaire (17, 37, 18, 38), mais certains auteurs ont signalé la voie digestive.

2 - Les formes cliniques de cette atteinte pulmonaire primitive sont diverses et non caractéristiques (26, 41, 38, 29, 18) :

. forme inapparente avec lésion pulmonaire discrète qui guérit sans calcification (18) ou ne laisse aucune trace (au contraire de l'histoplasmose)

. forme évoquant une tuberculose, surtout en cas de lésion méningée associée (18)

. bronchite chronique (18)

. autres formes

Le tableau suivant montre l'aspect des 26 cas analysés par Gordonson et coll. (26) et confirme cette diversité :

- lésion unique circonscrite ou "cryptococcome" 34 %
- pneumonie segmentaire uni ou bilatérale..... 34 %
- pneumopathie diffuse..... 19 %
- cavité hydroaérique..... 11 %
- adénopathie bilaire..... 11 %
- lésions macronodulaires multiples..... 7 %
- épanchement pleural..... 3 %
- miliaire..... 3 %

Les formes localisées ont en général un bon pronostic et guérissent sans traitement (29).

3 - Mais les autres, qui sont diffuses ou se disséminent secondairement, se terminent souvent par le décès du malade si celui-ci a une maladie sous-jacente.(18).

Dans ces dernières formes, tous les organes peuvent être atteints et on peut voir (18, 17) :

- des lésions osseuses qui surviennent dans 10 % des cas de cryptococcose et évoquent une tumeur ou un abcès
- des lésions cutanées nodulaires, ulcérées ou ressemblant à des abcès sous-cutanés.

Mais, du fait de la particulière affinité du parasite pour le système nerveux, la localisation méningée sera la localisation secondaire la plus fréquente (18, 26, 39). Elle est le plus souvent d'allure chronique mais évolue parfois sur le mode aigüe avec céphalée importante, vomissements et vertiges. Il faudra donc, en cas de suspicion d'infection fongique à Cryptococcus, pratiquer une ponction lombaire à la recherche du parasite.

L'analyse de 66 cas de cryptococcose (citée par Gordonson et coll. -26-) confirme d'ailleurs ces faits : 83 % avaient une atteinte méningée mais, seulement 27 %, de ces 83 %, avaient une atteinte pulmonaire. D'un autre côté, parmi ces 66 cas, 43 % avaient une atteinte pulmonaire et, parmi ces derniers, seulement 42 % avaient une atteinte méningée.

f) - Observation n° 4 -

Le cas n° 4 (p. 43) rentre dans le cadre des 19 % de pneumopathies diffuses (p. 70) sans réaction pleurale et sans localisation méningée ; mais les images radiologiques sont apparues 5 mois après le début du syndrome respiratoire fébrile. Par ailleurs, lors de l'autopsie, les lésions très hémorragiques évoquent macroscopiquement des infarctus.

4/ - Mucormycose -

a) - Définition -

Ce sont des affections causées par des organismes de l'ordre des mucorales : définition de Clark citée par (18).

En conséquence, est éliminé du cadre de notre étude l'autre ordre des phycomycètes : les entomophtorales, champignons tropicaux non opportunistes et responsables d'affections sous-cutanées (18). Nous éliminerons de même la coccidioïdomycose et la rhinosporidiose (18).

b) - Fréquence -

Ce sont des maladies rares dont la fréquence augmente, car ces germes exasaprophytes sont franchement opportunistes (p. 15) (17).

c) - Mycologie -

Ces affections de connaissance récente sont dûes à des champignons qui appartiennent aux genres Absidia, Mucor, Rhizopus et qui sont susceptibles de se développer à 37° (p. 14).

1 - Ils ont les caractères généraux des phycomycètes (p.14)

Les filaments n'ont pas de cloison sauf celle qui isole le protoplasme vivant de celui qui est mort et celle qui isole le sporange du sporangiophore (18). Ces hyphes sont très larges (10 microns de diamètre) et se ramifient à angle droit : leur paroi est d'épaisseur et de rigidité variable (18, 41, 65).

2 - Seule la culture permettra le diagnostic du genre grâce aux fructifications (18).

Le genre Absidia, l'espèce A. Corymbifera en particulier, pousse en quelques jours sur milieu de Sabouraud et donne une colonie grise, laineuse. Les sporangiophores sont groupés en corymbe et naissent sur les filaments aériens qui présentent par endroit des sortes de rhizoïdes. Les sporanges de 10 à 70 microns de diamètre terminent ces sporangiophores. Ils sont centrés par une structure stérile la columelle et les spores naissent à l'intérieur par division successive.

Le genre Rhizopus diffère du précédent par la couleur marron brun de ses filaments et de ses sporangiophores qui ne sont pas toujours groupés : leur naissance au niveau des rhizoïdes et non entre, est la caractéristique de ce genre et de plus des stolons courent de groupe en groupe de rhizoïdes.

Le genre Mucor quant à lui ne possède ni stolon ni rhizoïde et les sporangiophores groupés ou solitaires naissent sur les filaments. La couleur des colonies est jaunâtre ou gris jaunâtre.

d) - Epidémiologie -

1 - La répartition de ces espèces est mondiale et ces champignons sont très fréquents dans l'environnement humain (9, 45, 18).

On les rencontre à la surface des végétaux, dans le pelage des animaux et leurs déjections, dans le sol; certains se développent sur le pain (18, 45).

2 - La race, l'âge, le sexe ou la profession ne jouerait aucun rôle dans l'épidémiologie (18).

Par contre, ces infections, vis à vis desquelles le sujet normal a une forte résistance, atteignent des sujets affaiblis (43) ; ainsi 50 % des cas de mucormycoses sont survenues chez des diabétiques d'après Murray (45).

e) - Formes anatomo-cliniques et pronostic -

1 - Ces maladies atteignant trois territoires avec prédilections : l'orbite, le système nerveux central et le poumon.

La forme orbitaire semble commencer par une infection des sinus qui s'étend de proche en proche aux tissus de l'orbite et envahit en particulier les parois vasculaires en créant des hématomes orbitaires (9, 41, 18, 45, 43).

Puis le système nerveux central est atteint progressivement par extension locale (18, 45).

Les poumons peuvent également être atteints par le même processus ou d'emblée (18, 45, 43).

Les formes cliniques sont diverses et ressemblent à celles de l'aspergillose (41).

- pneumopathie diffuse
- obstruction bronchique avec condensation rétractile
- suppuration bronchopulmonaire sévère
- autres formes

2 - Le pronostic de toutes ces formes est très sévère malgré le traitement, (45) et une dissémination à tout l'organisme survient souvent, ce qui donne des tableaux divers.

f) - Observation n° 5 -

Le cas n° 5 (p. 47) donne le tableau d'une condensation rétractile du lobe supérieur gauche (voir ci-dessus). A côté de cette pneumopathie fébrile, il faut noter la survenue d'hématomes orbitaires peut être dûs à la présence du champignon qui donne souvent cette localisation (p. 73) ; mais le taux très bas des plaquettes est peut-être suffisant pour expliquer ces hémorragies.

Il faut noter la survenue d'une dissémination méningée (p. 73) et rénale de l'infection fongique mais elle n'a pas été prouvée histologiquement. Les différentes lésions sont très hémorragiques conformément aux descriptions de la littérature (p. 73).

C - PROBLEMES DIAGNOSTIQUES -

1/ - Difficultés du diagnostic -

Nous avons vu que chez les sujets aux résistances diminuées (p. 17) des infections diverses (p. 11) surviennent et qu'elles atteignent en tout premier lieu le poumon (p. 17, 56).

Si les antibiotiques ont en général facilement raison des bactéries courantes, ils sont par contre très peu actifs sur certaines, tel le Pseudomonas, et sans aucune action sur les champignons et le Pneumocystis, ce qui est d'ailleurs souvent le seul argument en faveur de ces affections (17, 9).

En effet, les aspects cliniques et radiologiques sont atypiques et trompeurs (p. 58). Le risque le plus grand est donc de méconnaître (10, 9, 55) une infection dûe à ces organismes inhabituels qui justifient d'une chimiothérapie spécifique et précoce ; ce risque est d'autant plus grand que ces agents sont souvent associés entre eux ou aux bactéries (p. 11, 54).

Mais on devra aussi envisager :

- la tuberculose (9)
- une extension de la maladie responsable de l'immunodépression (10, 19)
- une crise de rejet en cas de greffe (9)
- une complication pour certaines drogues (10, 9, 13, 19)
- voire un cancer favorisé par la baisse des résistances de l'hôte (cité par 19, 9)

Le tableau ci-dessous repris en partie de Bode et coll. (10) illustre ce qui vient d'être dit.

Les différents diagnostics envisageables chez le sujet immunodéprimé présentant de la fièvre et une radiographie anormale

I. Extension de la maladie sous-jacente

1. maladie de Hodgkin
2. Lymphosarcomes
3. Leucémies
4. Myélome multiple

II. Pneumopathies courantes

1. à germes Gram positif
2. à germes Gram négatif
3. tuberculeuse
4. virale

III. Infections à champignons ou actinomycètes toujours pathogènes

1. Histoplasmose
2. Coccidioïdomycose
3. Cryptococcose
4. Nocardiose
5. Actinomycose
6. Blastomycose

IV. Mycoses franchement "opportunistes"

1. Candidose
2. Aspergillose
3. Mucormycose

V. Pneumopathie à Pneumocystis Carinii (protozoose)

VI. Pneumopathie à cytomégalovirus

VII. Complications pulmonaires de certaines drogues

1. Corticostéroïdes
2. Busulfan
3. Méthotrexate
4. Cyclophosphamide
5. Autres drogues

Devant ce tableau atypique, il faudra donc adopter la démarche suivante (10) :

- reconnaître que le patient a un système de défense altéré,
- préciser à l'aide d'examens appropriés le type exact de cette altération,
- analyser les anomalies radiologiques,
- suspecter un diagnostic à l'aide de ces trois données,
- faire des prélèvements multiples à la recherche de bactéries, de champignons ou de Pneumocystis (intérêt des colorations spéciales et des milieux de culture appropriés),
- apprécier la gravité du cas et voir s'il est nécessaire de commencer immédiatement le ou les traitements et /ou de faire des examens plus poussés.

En effet, l'isolement d'un champignon n'est pas suffisant pour affirmer sa responsabilité dans l'infection actuelle, car ce sont des endo- ou exosaprophytes très répandus dans la nature (17, 54, 55, 9, 45, 10). Pour poser le diagnostic, il faut exiger que l'agent fongique soit retrouvé dans plusieurs prélèvements successifs et ait donné lieu à la formation d'anticorps (17, 55, 9). Mais ce critère est peut-être trop excessif (65). D'un autre côté, les examens sérologiques sont souvent atypiques ou négatifs chez ces sujets immunodéprimés, en particulier dans l'aspergillose (64, 55, 20, 9).

Bien souvent l'agent étiologique ne sera pas mis en évidence et on conçoit alors l'intérêt de méthodes plus poussées (p. 86) qui permettent de le retrouver dans les voies aériennes et dans l'alvéole : prélèvements bronchiques spécialisés (brossage sous fibroscopie) et éventuellement divers procédés de biopsie pulmonaire qui seront discutés plus loin (10, 9, 19, 51, 6, 21, 47, 23, 4, 34).

Enfin, nous ferons remarquer que, devant ces difficultés, la collaboration de nombreuses personnes (cliniciens, bactériologistes, hématologistes, chirurgiens, ect.) est nécessaire, tant pour mettre en oeuvre les recherches que pour interpréter les résultats (55, 10).

Les cinq observations rapportées dans cette thèse illustrent bien cette difficulté du diagnostic.

- Dans l'observation n° 1, l'hypothèse d'une mycose n'est même pas soulevée devant ce tableau d'infarctus pulmonaire ; l'inefficacité du traitement antibiotique, la fièvre peu importante, contrastant avec la gravité de l'état clinique et le traitement par corticoïdes pouvaient pourtant faire évoquer une infection à germe inhabituel ;

- De même, le diagnostic n'est pas envisagé dans le cas n° 4 malgré la température résistante aux antibiotiques, les signes respiratoires (sans anomalie radiologique, il est vrai) et la présence d'une leucémie ;

- Dans le cas n° 3, le diagnostic d'infection à germe inhabituel est évoqué devant cette pneumopathie résistante aux antibiotiques mais l'agent étiologique n'est retrouvé qu'à l'autopsie ;

- Dans les observations n° 2 et n° 5, le diagnostic de mycose est rapidement évoqué ; mais les multiples examens entrepris pour confirmer cette hypothèse sont négatifs, ce qui conduit à une biopsie chirurgicale dans le cas n° 2 ;

- Par ailleurs, dans les 2 et 4, il faut signaler, associée à l'infection mycosique, une localisation pulmonaire de la leucémie.

2/ - Examens généraux et tests explorant les défenses du sujet -

a) - Après un interrogatoire précis à la recherche d'un contage éventuel et un examen clinique approfondi, les examens paracliniques courants, jugés utiles, seront demandés : Vitesse de sédimentation, urée, glucose, électrolytes sanguins ou autres examens plus poussés.

b) - Parmi ceux-ci, nous insisterons un peu plus sur les tests explorant l'état de résistance du malade.

Ainsi, une NFS complète fournira de précieux renseignements sur les diverses lignées cellulaires intervenant dans la défense de l'organisme (10).

Le titrage du complément ou de ces fractions peut être utile (10).

Une électrophorèse, voire une immunoélectrophorèse, renseignera sur le taux des divers anticorps sanguins du malade (10, 65).

Enfin, l'état de l'immunité à médiation cellulaire peut être analysée facilement grâce aux tests cutanés ou à un examen plus poussé comme le test de transformation lymphoblastique (10).

D'autres examens plus complexes, comme ceux explorant la fonction phagocytaire, peuvent être demandés dans certains cas spécifiques.

c) - Pour les observations n° 2, 4 et 5, la leucémie traitée par chimiothérapie est responsable d'une déficience de l'immunité humorale et surtout cellulaire qui a bien été mise en évidence dans le cas n° 2 où on a même tenté de stimuler l'immunité cellulaire. A part l'infection mycosique, il faut noter, dans les cas 5 et 2, une ou des autres infections antérieures, à germes banaux probablement.

Dans l'observation 1, le traitement corticoïde à doses importantes (pourtant de courte durée, semble-t-il) explique probablement la survenue ou du moins la diffusion de l'aspergillose.

Le malade n° 3, atteint d'une maladie plus ou moins autoïmmune (penphigus séborrhéique) pose des problèmes. Les corticoïdes et l'azathioprine sont administrés à doses faibles et seulement pendant 1 mois ; une leucopénie est pourtant apparue après l'arrêt de ces drogues ; il faut peut-être évoquer une leucémie débutante masquée par la corticothérapie.

3/ - Diagnostic mycologique -

a) - Méthode de prélèvement -

1 - Prélèvement de l'expectoration -

Le moment et la méthode de celui-ci sont importants. On doit le faire le matin, mais parfois plus tard, après un brossage des dents et un lavage de la bouche à l'eau ordinaire. On éliminera ainsi les particules alimentaires ou le dentifrice par exempla (55, 18).

Il faut répéter ce prélèvement : tous les 2 jours, 5 ou 6 fois de suite (55, 17).

2 - Aspiration des sécrétions trachéobronchiques -

Lorsque l'expectoration n'est pas suffisante ou inutilisable, une aspiration des sécrétions peut être faite. Elle est réalisée à l'aide d'un Cathéter endotrachéobronchique ou lors d'une bronchoscopie avec appareil rigide (55).

Une fibroscopie, qui utilise un appareil flexible et qui permet d'accéder plus profondément dans les voies aériennes, est préférable (50, 14).

Si la production des sécrétions est insuffisante, on peut la favoriser par un aérosol (55).

Mais toutes ces méthodes, comme le prélèvement des crachats, donnent des échantillons susceptibles d'être souillés par la flore saprophyte endobuccale (55, 18, 45, 17).

On voit donc l'intérêt d'une aspiration par voie transtrachéale, méthode plus délicate, mais qui évitera les contaminations rendant difficile l'interprétation de l'examen direct et surtout des cultures (54).

3 - Autres prélèvements -

Ils peuvent confirmer ou permettre le diagnostic par isolement de l'agent dans la plèvre ou en dehors du territoire pulmonaire et ont l'avantage pour certains d'être exempts de contamination. Nous ne ferons que citer les suivants :

- ponction de pleurésie purulente, de sinus, d'épanchement articulaire, d'abcès ; tubage gastrique ;
- prélèvement de moëlle osseuse
- prélèvement de squames ou du fond d'un ulcère, ponction lombaire en cas de suspicion de cryptococcose.

Les prélèvements de sang et d'urine sont plus importants et permettent un diagnostic de certitude de la candidose s'ils donnent des cultures positives.

b) - Méthodes d'étude -

Il faut d'abord préciser qu'il faut examiner ou mettre en culture le plus rapidement possible ces prélèvements, car des bactéries et des levures saprophytes s'y développent très vite et faussent les résultats ou empêchent le développement du germe responsable ; ce dernier peut d'ailleurs être fragile. Si on est obligé de retarder l'examen, on conservera les échantillons au frigidaire (55, 51, 18, 45). Les Aspergillus de l'air ou d'autres germes peuvent également contaminer les prélèvements (18).

1 - Examen direct -

Il permet un diagnostic immédiat ou tout au moins une orientation diagnostique.

Il est souvent aidé par l'adjonction de Na OH ou de KOH (55, 18). Des colorations de Cram, de Ziehl-Neelsen et même par le PAS peuvent être utilisées, ainsi que la méthode par l'encre de Chine en cas de suspicion de cryptococcose (55).

2 - Culture -

Les prélèvements doivent souvent subir divers traitements avant de pouvoir être inoculés dans un milieu de culture (55, 18) :

- digestion enzymatique si l'échantillon est trop visqueux
- concentration par centrifugation d'une expectoration abondante, d'un liquide gastrique ou céphalorachidien, d'un produit de lavage bronchique
- filtration sur membrane millipore : le disque est ensuite placé directement sur le milieu

- "pré-traitement" par des antibiotiques ou des substances antiseptiques.

L'échantillon sera ensuite inoculé dans un milieu d'isolement : gélose Sabouraud qui, par son acidité, inhibe le développement des bactéries, ou milieu liquide coeur-cerveau. Ils peuvent être additionnés de chloramphénicol ou de cycloheximide qui inhibe le développement des champignons saprophytes. Mais cette dernière substance est toxique pour Cryptococcus, Candida, Aspergillus Mucor et d'autres, et on doit donc employer 2 milieux : avec et sans ce produit (18, 55, 37).

Ces milieux seront incubés à la température de 30° car une température de 37° ralentit la croissance des divers agents fongiques, sauf celle d'Aspergillus fumigatus et d'Absidia Corymbifera (18).

Par la suite, on peut repiquer les colonies sur des milieux spéciaux favorisant l'apparition de fructifications ou de la forme levure d'un champignon dimorphique (55, 18), ce qui permet un diagnostic précis de l'espèce en cause.

3 - L'inoculation à l'animal, à la souris blanche surtout, peut être utilisée parallèlement aux autres méthodes (55, 18) ; mais elle est rarement employée sauf dans la cryptococcose.

c) - Résultats -

Ils ont été vus lors de l'étude particulière de chaque mycose (p. 58). Nous ferons remarquer que les délais nécessaires pour l'identification précise d'un agent fongique sont souvent longs (plusieurs semaines parfois) (55) et que les résultats sont souvent difficiles à interpréter du fait du saprophytisme des agents fongiques responsables.

Par ailleurs, les résultats sont assez souvent négatifs. Sur les 98 cas d'aspergillose repportés par Young et coll. (65), 34 % ont une culture positive avant la mort, mais 9 % seulement ont plus d'une culture positive (pour l'expectoration). De même, chez les 14 patients de Rifkind et coll. (51), l'agent mycosique n'est isolé que dans 43 % des cas. L'exigence de plusieurs examens positifs (45, 17) pour suspecter le diagnostic d'infection à germe ubiquitaire est donc peut être tros excessive (65).

Les observations n° 2 et 5, où de multiples prélèvements ont été négatifs, ne sont qu'une petite illustration de ces faits.

Pour augmenter le nombre des résultats positifs, des milieux enrichis, contenant des inhibiteurs spécifiques pour les bactéries (51) et des méthodes plus poussées de prélèvementsdes sécrétions (p. 80) sont donc nécessaires.

4/ - Diagnostic immunologique -

a) - Matériel -

Nous n'insisterons pas sur les problèmes posés par la préparation des antigènes et des antisérums (26, 8).

Le prélèvement du sérum du malade n'a rien de particulier.

b) - Méthodesd'étude -

Les tests cutanés avec des extraits fongiques sont peu utiles et risquent de fausser les résultats des examens sérologiques ultérieurs (9, 8, 55).

Les réactions d'agglutination, de déviation du complément et d'agglutination de particules de latex sont parfois utilisées(64, 8, 55).

La double diffusion en plaque du gélose (Ouchterlony), qui donne plusieurs lignes de précipitation, correspondant chacune à un système antigène-anticorps différent, est une méthode plus spécifique. Mais elle conduit parfois à un nombre élevé de traits qui sont alors difficiles à identifier (64, 16, 8).

L'immunoélectrophorèse pallie en partie à ces inconvénients grâce à une séparation préalable des antigènes en fonction de leur charge électrique, suivie d'une immunoprécipitation en milieu gélifié (64, 16, 8, 25).

Les réactions d'immuno-fluorescence sont très sensibles. La méthode directe permet de rechercher la présence de l'agent fongique dans une coupe ou un frottis sur lame. La méthode indirecte comporte 2 temps et convient à la recherche d'anticorps dans un sérum au moyen d'un frottis contenant l'antigène correspondant (64, 8, 16).

c) - Résultats -

1 - Si les réactions immunologiques peuvent être très utiles pour le diagnostic des mycoses du sujet normal (8, 17, 37, 18), chez le patient immunodéprimé des réactions atypiques ou même nulles sont par contre souvent constatées (64, 41, 20).

De plus, les agents responsables des mycoses opportunistes sont en contact permanent avec l'homme et les recherches immunologiques peuvent donc être positives en dehors de toute infection par le parasite (54, 20).

Du fait de tout cela et de possibles réactions croisées (8), ces examens sérologiques seront souvent faussement positifs ou faussement négatifs et on devra toujours interpréter les résultats en les comparant à ceux des autres examens mis en oeuvre et en faisant 2 prélèvements ou plus à une quinzaine de jours d'intervalle de façon à voir l'évolution des anticorps (55).

2 - Si les tests cutanés et les épreuves d'inhalation sont très utiles dans l'asthme aspergillaire (8, 16), ils le sont très peu dans les formes localisées et surtout diffuses de l'aspergillose (8). Il en est de même des réactions de déviation du complément qui sont négatifs dans les formes diffuses (8). L'immunofluorescence est ininterprétable car elle donnerait des réactions positives chez le sujet sain (8).

La double diffusion et surtout l'immunoélectrophorèse sont d'excellentes méthodes de diagnostic dans les formes localisées ou allergiques : depuis 1961, Drouhet à Paris, Gernez-Rieux (25) à Lille et Pepys ont bien montré leur utilité. L'intensité de la réaction varie d'un seul trait jusqu'à 6 en double diffusion ; en immunoélectrophorèse, 16 ares de précipitation, correspondant aux différentes fractions antigéniques, ont été identifiés et la présence de 4 ares ou plus (en moyenne 7) apporte une quasi certitude diagnostique (25, 16, 8, 37, 48).

Malheureusement, comme l'ont bien montré Young et Benett dans une série de 15 malades (64) ainsi que d'autres auteurs (8), ces réactions de précipitation sont négatives dans les aspergilloses disséminées (le cas n° 2 rentre dans ce cadre).

3 - Dans la candidose, les tests cutanés n'ont aucune valeur et certains auteurs ont rapporté que beaucoup de sujets normaux avaient des agglutinines, des anticorps déviant le complément ou d'autres encore (18, 20, 54), c'est pourquoi il faut faire 2 prélèvements successifs.

Les autres tests sérologiques sont plus utiles et les précipitines d'après Stallybrass (cité par 8 et 41) sembleraient être présentes uniquement dans les infections systémiques.

4 - Dans la cryptococcose, on a longtemps considéré à tort que les réactions immunitaires étaient très faibles du fait de la capsule du parasite (38).

Le test cutané avec des levures décapsulées et la réaction de déviation du complément sont d'une utilité discutable (39, 41, 18, 8).

Les méthodes les plus efficaces sont l'immuno-fluorescence indirecte, le test d'agglutination pour la mise en évidnece des anticorps antifongiques et le test au latex pour la recherche d'antigènes fongiques en particulier dans le liquide céphalorachidien. Leur sensibilité et leur spécificité sont variables et de nombreux auteurs recommandent de les associer (8, 18, 41, 38). Le test au latex serait le meilleur (39, 8) et donnerait de plus une indication pronostique (39) mais une réaction croisée avec le facteur rhumatoïde a été signalée (38, 8).

Une série de 66 cas de cryptococcose avec culture positive (Kaufman et coll. cités par 8) illustre également ces faits :

- 29 % de cas positifs pour l'antigène
- 47 % pour les agglutinines
- 19 % pour les deux
- 5 % des cas seulement avaient des résultats négatifs.

Il faut signaler que la plupart de ces études ont été menées chez les sujets non immunodéprimés.

5 - Pour les mucormycoses, les examens sérologiques n'ont guère encore été employés (41, 8).

5/ - Diagnostic cytohistopathologique -

Dans les bronchopneumopathies à Pneumocystis carinii ou à champignons un diagnostic précoce et de certitude est nécessaire (6, 55, 65, 19) ; il est en effet préférable, du fait de la toxicité des médicaments antifongiques et antiprotozoaires actuels (voir p. 92) d'administrer seulement la drogue active sur le parasite en cause (65) ; de plus, le traitement doit être institué le plus rapidement possible car ces infections s'aggravent souvent rapidement.

Nous venons de voir que les méthodes mycologiques et immunologiques sont assez souvent mises en échec (p. 80, 83). On est donc amené à faire des examens plus poussés tout en connaissant les risques qu'ils font courir à ces malades immunodéprimés (19, 10, 6, 51, 9, 52).

a) - Méthodes de prélèvement -

Trois de ces examens ont la fibroscopie endobronchique comme support et posent des problèmes de contamination des prélèvements (19). Les autres mettent en oeuvre soit une biopsie transthoracique avec divers types d'aiguille, soit une biopsie chirurgicale après thoracotomie et permettent d'obtenir des prélèvements non contaminés par la flore buccale (54) ; mais elles sont grevées, à part peut-être la ponction aspiration, de complications importantes (voir plus loin p. 88).

Le fibroscope, appareil flexible de diamètre réduit (5 mm) permet d'accéder jusqu'aux bronches segmentaires et sous-segmentaires et d'explorer ainsi un territoire déterminé si on s'aide d'un contrôle radioscopique (50, 14, 19). Les complications sont très rares (0,3 %) et relèvent soit de la prémédication, soit de l'anesthésie, soit de la fibroscopie elle-même (14).

Trois des méthodes vues plus loin permettent seulement un diagnostic cytologique et les autres, dont les complications sont plus fréquentes, fournissent du tissu pulmonaire en plus ou moins bon état, ce qui permet un diagnostic histologique.

1 - Le lavage bronchoalvéolaire -

Cette technique, permettant un diagnostic cytologique, est le seul examen endobronchique qui explore l'alvéole (55, 50). Elle a été utilisée dès 1959 pour recueillir des macrophages alvéolaires chez l'animal ;

l'application à l'homme a été plus tardive et faite, d'abord à titre thérapeutique dans la protéïnose alvéolaire, puis pour recueillir les cellules libres alvéolaires (36, 61) ou diagnostiquer des affections pulmonaires malignes (50).

Sa valeur diagnostique dans les infections opportunistes (55) devra donc encore faire l'objet de recherches car ce lavage bronchoalvéolaire partiel à l'aide d'un fibroscope semble relativement dénué de complications (36).

2 - Le brossage bronchique -

Cette technique, permettant un diagnostic cytologique, a été utilisée la première fois en 1966 par Fennessey. Cette méthode qui exige un manipulateur entraîné utilise un fibroscope par lequel on introduit une petite brosse de nylon qui permet de gratter la muqueuse des petites bronches (19, 50).

Richardson et coll. (50) ont montré sa valeur diagnostique dans les affections malignes du poumon : 85 % de diagnostics positifs sur les 163 brossages pratiqués. L'étude de Finley et coll. (19) qui porte sur 57 cas susceptibles d'être des infections opportunistes montre les résultats suivants : 32 % de diagnostics corrects pour les 25 affections pulmonaires diffuses et 31 % pour les 32 affections localisées.

Ces 2 auteurs (50, 19) signalent la mise en oeuvre rapide de cette méthode et le nombre peu élevé de ses complications : 1 % au total d'après Finley (19) ; elles consistent en arrêt respiratoire, pneumothorax minimes ou hémorragies parfois sévères chez des sujets thrombocytopéniques chez lesquels il faudra donc hésiter à employer cette méthode.

Dans les cas n° 2 et 5, cet examen a été pratiqué mais il a donné des résultats négatifs.

3 - La biopsie transbronchique -

Si les méthodes précédentes n'ont pas donné de résultats, la biopsie par voie endobronchique peut être proposée dans certains cas comme première approche pour le diagnostic histopathologique, avant le recours très

discutable aux diverses biopsies pulmonaires dont le rendement est certes plus élevé mais qui sont grevées de complications plus fréquentes et plus graves que celles observées après biopsie endobronchique (21).

Francis et coll. (21) ont analysé les résultats de cette technique dans leur série de 73 patients, dans celle d'Andersen et coll. (450 malades) et dans d'autres. Le rendement global de toutes ces biopsies (588) est de 71 %.

Les complications (hémoptysies, pneumothorax, fistule) seraient rares et bénignes : 1 seul décès est rapporté (dans la série d'Andersen). Mais en fait tous ces prélèvements ont eu lieu chez des malades qui étaient atteints d'affections pulmonaires diffuses diverses mais non infectieuses car tous ces auteurs craignaient de propager l'infection lors de la biopsie (10).

4 - Biopsie avec aiguille tranchante -

Ce qui vient d'être dit au sujet des malades ayant subi un prélèvement transbronchique reste valable dans les diverses séries de biopsie avec aiguille tranchante (type Jack, type Abrams, type Vim-Silvermann, trépan de Steel) (47).

Elles ont été analysées par Pariente et coll. (47) et Arnaud et coll. (62). La fréquence des accidents (hémoptysie, pneumothorax, réaction pleurale, hématome, fistule bronchopleurale, mort parfois) se situe à des chiffres allant de 12 à 62 % selon les auteurs. Cela incite à rejeter ces diverses méthodes chez des malades immunodéprimés et atteints d'infections pulmonaires diffuses malgré leur bon rendement et la taille appréciable des fragments permettant un diagnostic histopathologiques (51, 10, 19).

5 - Ponction aspiration avec aiguille fine -

Bandt et coll. (4) rapportent leur expérience de cette méthode. Elle est effectuée sous contrôle radioscopique à l'aide d'une aiguille à ponction lombaire de 18/10 mm et d'une seringue. La sérosité est aspirée et, s'il ne vient rien, on injecte 5 ml de sérum physiologique que l'on réaspire immédiatement.

Ce prélèvement permet un diagnostic cytopathologique (19, 4) et dans 76 % des 21 patients (de Bandt) atteints d'infections opportunistes le germe responsable a été identifié (4).

Dans cette série, les complications semblent rares et peu graves : 1 seul pneumothorax partiel, 1 petite hémoptysie (4). Mais de nouvelles études sont à faire pour savoir si cette technique, contrairement aux méthodes par aiguille tranchante, est utilisable chez les patients immunodéprimés (10, 9, 51, 54).

6 - La biopsie chirurgicale -

Cette méthode permet, après thoracotomie, de prélever sous le contrôle de la vue un fragment important et non dilacéré de tissu pulmonaire et permet un diagnostic histopathologique dans presque tous les cas (23).

Mais Gaensler et coll. (23) ont signalé 1,6 % de mortalité dans une série de patients dont beaucoup était dans un état satisfaisant. On ne l'utilisera donc qu'en dernier recours après le brossage, le lavage et la ponction aspiration (20, 35, 9).

Dans le cas n° 2, cette méthode a permis d'arriver au diagnostic alors que le prélèvement par brossage était négatif : mais les suites ont été émaillées de plusieurs complications dont un pyothorax.

b) - Méthodes d'étude -

1 - Les prélèvements obtenus par les méthodes précédentes ou par autopsie peuvent subir un examen direct bactériologique et mycologique (p. 81) puis être mis en culture (p. 81).

2 - Mais ils permettent surtout après fixation et coloration, un diagnostic cytohistopathologique (19, 50, 47, 55, 18).

Outre les colorations histologiques habituelles, telle la méthode par l'hémalun-éosine-safran ou celle par l'hématoxyline éosine, on fera des colorations de Gram et de Ziehl Neelsen pour mettre en évidence les bactéries associées éventuellement aux champignons (18, 19).

Mais ces derniers seront surtout mis en évidence par des colorations spéciales suivantes (18, 19) :

- la coloration par le PAS (periodic acid Schiff reaction) qui colore en rouge les champignons

- la coloration à l'argent méthénamine de Gomori Grocott (27) qui les colore en brun foncé sur fond vert clair

- d'autres colorations : PAS bleu Alcian, coloration de Griolley, etc... peuvent être utilisées ainsi que la méthode par le Gram Weigert pour parfaire l'identification du Pneumocystis (6) et celle par le Muci Carmin pour mettre parfaitement en évidence la capsule de Cryptococcus neoformans.

c) - Résultats -

L'étude histopathologique montre des filaments mycéliens ou des levures qui ont parfois un aspect atypique et ne donnent pas en général de fructification, ce qui rend le diagnostic d'espèce et même de genre impossible avec ce seul examen ; ainsi on ne peut pas différencier le genre Aspergillus du genre Penicillium sur le seul aspect des filaments (41, 55, 65).

Par contre les réactions tissulaires associées (d'ailleurs particulières chez ces malades immunodéprimés : p. 17) et la présence intracellulaire éventuelle d'éléments fongiques permet d'affirmer la responsabilité d'un germe ubiquitaire dans l'infection actuelle (55, 18, 45).

Le caractère envahissant et thrombosant des lésions de l'aspergillose et de la mucormycose (p. 17, 62, 73) ainsi que les caractères distinctifs des agents responsables ont déjà été vus (p. 58, 72). Mais il faut signaler que contrairement aux autres champignons les phycomycètes (p. 14) se colorent très bien par l'hématoxyline-éosine (18, 65) ; il faudra donc dans certains cas les différencier de capillaires ou de lymphatiques calcifiés (41, 18).

La candidose montre des lésions inflammatoires où prédominent les polynucléaires et on voit des amas de corps levuriformes dans un enchevêtrement de pseudofilaments voire de vrais hyphes (si l'infection se développe dans une cavité) dont les caractères ont déjà été signalés (p. 63) (41, 45, 54).

Le cryptococcus donne souvent peu de réactions tissulaires et parfois un aspect de tumeur mucoïde (26). Grâce à des colorations spéciales (p. 89) ces levures sont facilement identifiées (p. 67) au sein du tissu pulmonaire (41, 45, 26, 38) si le Cryptococcus est intracellulaire, le Muci Carmin permet également de le différencier des levures Histoplasma Capsulatum et Blastomyces dermatidis même si sa capsule est fine (41, 18).

D - PROBLEMES THERAPEUTIQUES ET PREVENTION -

1/ - Remarques préliminaires -

Sur le plan thérapeutique les mycoses se distinguent nettement des affections bactériennes par leur résistance aux antibiotiques usuels (p. 9, 75).

Il y a une vingtaine d'années le diagnostic de mycose était donc sans recours thérapeutique mais depuis 1954, date d'introduction de la nystatine, diverses substances antifongiques ont été découvertes (17, 18).

Si pour les mycoses cutanéo-muqueuses et sous-cutanées, un certain nombre de drogues efficaces et peu toxiques ainsi que la chirurgie sont disponibles, par contre pour les mycoses viscérales ou disséminées, l'amphotéricine B par voie IV est le seul produit efficace mais au prix d'une toxicité certaine. Il faut peut être lui ajouter la fluoro-5-cytosine absorbée par voie digestive, non toxique mais moins efficace (17, 18, 51, 10, 9).

Des recherches tant expérimentales (in vitro et sur l'animal) que cliniques sont donc encore nécessaires car de plus, dans les mycoses opportunistes, la maladie sous-jacente rend difficile l'appréciation de l'efficacité de ces drogues.

Devant un sujet immunodéprimé présentant un tableau infectieux, on doit en premier lieu arrêter les drogues immunosuppressives éventuellement administrées même si on risque ainsi le rejet d'une greffe (10) ; puis on doit mettre en oeuvre tous les examens permettant un diagnostic précoce et de certitude (p. 77).

On est pourtant quelquefois obligé vue l'urgence de la situation et la plus grande efficacité des traitements précoces de commencer, avant ces examens ou leurs résultats une antibiothérapie polyvalente et même un traitement antifongique et / ou antiprotozoaire (10). Mais cette pratique ne doit pas devenir habituelle car ces 2 derniers traitements sont toxiques (6, 9) et doivent être administrés longtemps pour être efficaces. De plus la possibilité, après antibiothérapie prolongée, de surinfections par d'autres microorganismes semblerait importante chez ces sujets affaiblis (10, 17).

C'est pourquoi, on a intérêt à essayer de mettre en oeuvre, en particulier chez le transplanté, des mesures préventives peu efficaces il est vrai (voir ci-après p. 95)(51).

2/ - Les drogues antifongiques et leurs résultats -

a) - Parmi les antibiotiques antifongiques, la nystatine, substance polyénique isolée d'un Streptomyces du sol, agit de façon remarquable dans les candidoses digestives et localisées mais elle ne traverse pas la lumière intestinale, ce qui rend inutile son emploi dans les infections généralisées sans localisation digestive (17, 37, 18).

b) - Une autre substance polyénique retirée de Streptomyces nodosus, l'amphotéricine B, a fait faire de gros progrès à la thérapeutique. Son absorption par voie orale est minime mais elle peut être utilisée par voie intraveineuse.

Cette drogue plus fongistatique que fongicide (51) inhibe la plupart des champignons pour des concentrations variant entre 0,03 et 1,5 microgramme/ml :

- Dans les infections septicémiques à Candida quelques perfusions suffisent souvent pour obtenir la guérison (17, 40, 9, 45) mais s'il y a une endocardite, le traitement doit être très long (17)

- Dans la cryptococcose, il faut de même administrer la drogue pendant 2 mois ou plus (38, 29, 17)

- Elle est malheureusement nettement moins active vis a vis de l'Aspergillus (17, 5, 16)

- Quant à la résistance fréquemment citée des mucorales à cette drogue (45), elle est contestée par Medoff (43) qui rapporte la seule guérison connue de mucormycose. L'inéfficacité habituelle du traitement proviendrait de doses trop faibles, de la présence de lésions hémorragiques ou du terrain immunodéprimé.

Mais si l'amphotéricine B est très efficace contre la plupart des mycoses profondes (51, 17, 9, 10, 63), elle est par contre toxique pour le rein, peut être à l'origine de chocs et donner des céphalées, des vomissements, une hypertermie et des frissons (51, 10, 18, 17, 5, 9). Elle n'est donc utilisable qu'en milieu hospitalier, sous surveillance stricte et selon des règles précises (17, 18, 5) :

- perfusions très lentes (6 à 8 h) après dissolution dans du sérum glucosé, journalières au début, puis tous les 2 jours
- doses progressivement croissantes allant de 0,1 mg à 1 mg/kg/24 h
- alcalinisation des urines
- adjonction de corticoïdes ou d'antihistaminiques
- surveillance clinique et biologique des fonctions rénales.

c) - Du fait de cette toxicité, des recherches encore en cours ont permis d'isoler une autre substance antifongique non toxique : la fluoro-5-cytosine. Elle appartient à la série des fluoro-pyrimidines.

Elle agit de façon remarquable par voie orale dans les candidoses et les cryptococcoses diffuses mais certaines souches de ces parasites sont résistantes d'emblée ou après un certain temps.

Mais cette drogue semble plus ou moins efficace contre l'Aspergillus et, si les formes localisées d'aspergillose sont susceptibles d'être guéries chirurgicalement ou par d'autres méthodes (18, 16, 37, 30), les formes diffuses de la maladie ne justifient encore d'aucune thérapeutique valable (17, 16, 65, 5).

Les doses administrées varient de 100 à 200 mg/kg/24 h et dépendent de la localisation de l'infection et de la sensibilité de l'agent responsable. Une adaptation de la posologie est recommandée en cas d'insuffisance rénale. La durée du traitement dépend de l'infection et varie de 1 mois à plus de 6 mois.

d) - Nous ne ferons que citer les autres antibiotiques antifongiques encore expérimentaux :

- un antibiotique polypeptidique : la saramycétine (X5079C) administrée par voie sous-cutanée (18, 51, 16)
- un autre antibiotique polyénique : l'hamycine, administré par os (18, 51)
- la natamycine ou pimarycine (32, 5)
- l'hydroxystilbamidine (16, 18)
- le clotrimazole (16)
- d'autres antibiotiques actifs à la fois sur les bactéries et les champignons mais trop toxiques.

e) - Dans nos observations, du fait d'examens insuffisants ou négatifs, les traitements antifongiques et même antiprotozoaires (cas n° 2) ont souvent été administrés à l'aveugle :

- Dans le cas n° 2 (p. 30) la fluoro-5-cytosine semble avoir eu raison de l'aspergillose en 3 mois et à des doses de 2,5 g/24 h puis de 5 g/24 h le 3 ème mois.

- Dans le cas n° 3 (p. 39), on explique mal l'inefficacité de la fluoro-5-cytosine contre le Candida : le traitement a été, il est vrai, tardif et de courte durée.

- Pour le cas n° 5 : une mucormycose (p. 47) l'effet de la fluoro-5-cytosine à la dose de 6g/24 h n'a pu être appréciée du fait de son application tardive (6 jours avant la mort).

3/ - Prévention -

Devant les difficultés du traitement de ces infections mycosiques diffuses, il semblerait utile d'explorer des méthodes pour leur prévention, en particulier chez le transplanté rénal (51, 13).

Cette prophylaxie devra tenir compte des sources et des portes d'entrée des agents fongiques les plus fréquemment rencontrés en pathologie (p. 54 à 74).

Rifkind signale l'utilité de la nystatine pour stériliser le tractus digestif qui semble être une porte d'entrée des candidoses disséminées (51, 17). Par ailleurs, l'iodure de potassium semblerait éliminer l'Aspergillus de l'arbre trachéobronchique (51).

C O N C L U S I O N S

Dans le groupe des infections opportunistes atteignant les sujets aux défenses immunitaires altérées, les mycoses pulmonaires occupent une place croissante.

Les 5 cas rapportés dans cette thèse (2 aspergilloses, 1 candidose, 1 cryptococcose, 1 mucormycose) et l'étude des publications les plus importantes sur le sujet mettent en relief le terrain sur lequel surviennent ces mycoses, leurs caractères et les problèmes qu'elles posent.

Du fait de l'ubiquité de leurs agents, de l'association de ceux-ci à d'autres microorganismes opportunistes, du caractère anormal des réactions immunitaires de l'hôte, de l'absence de signes cliniques et radiologiques bien particuliers, ces affections sont d'un diagnostic difficile.

Celui-ci est rarement fait par les examens mycologiques de l'expectoration et nécessite habituellement de recourir à des investigations plus poussées, comme l'aspiration ou le brossage endobronchique. La biopsie pulmonaire, transbronchique ou à l'aiguille ou avec plus de sécurité chirurgicale ou à l'aide d'une aiguille fine, a également une place de choix pour le diagnostic mais n'est malheureusement bien souvent pas réalisable à cause de l'état d'insuffisance respiratoire des malades.

Il est possible que la technique du lavage alvéolaire pourrait permettre dans certaines conditions d'arriver au diagnostic mycologique et histo-cytopathologique de ces mycoses.

Il faut espérer que, dans les années à venir, grâce à une meilleure connaissance de ces affections opportunistes, leur diagnostic sera possible suffisamment précocément et avec la certitude requise compte-tenu de la toxicité des drogues antifongiques actuelles.

B I B L I O G R A P H I E

1 - AKNAUD (A), GARBE (L), GARGNINO (P), ORLANDO (J.P), BOUTIN (C), PAYAN (H), CHARPIN (J) - Biopsie pulmonaire au trépan pneumatique de Steel - Rev. franc. Mal. Resp. (Paris) 1974, 2 : 375 -

2 - ASLAM (P.A), EASTRIDGE (C.E), HUGHES (F.A) - Aspergillosis of the lung. An eighteen years experience. Chest, 1971, 59 : 28 -

3 - BAKER (R.D) - Leukopenia and therapy in leukemia as factors predisposing to fatal mycoses Amer. J. Clin. Path, 1962, 37 : 358 -

4 - BANDT (F.D), BLANK (N), CASTELLINO (R.A) - Needle diagnosis of pneumonitis value in high risk patient - J. A. M. A., 1972, 220 : 1578 -

5 - BERLAND (H), VOGELEISEN (M), BRUNONI (A), SACREZ (R), MILTGEN (F), GRUMBACH (Y), SNOUSSI (N) - Aspergillose pulmonaire diffuse et granulocytopathie - Ann. Pédiat., 1973, 20 : 177 -

6 - BIGNON (J), PARIENTE (R), DUROUX (P), BAYARD (J.P), BROUET (G) - Pneumonie à Pneumocystis carinii au cours de l'évolution de deux leucoses traitées par chimiothérapie. Aspects cliniques, histologiques et ultrastructuraux - J. franç. Méd. Chir. thor., 1970, 24 : 609 -

7 - BLAHA (H), BEER (A.P) - Les aspergilloses de la plèvre - Cahiers de médecine (Europa Medica), 1973, 14 : 1123 -

8 - BUECHNER (H.A), SEABURY (J.H), CAMPBELL (C.C), GEORG (L.K), KAUFMAN (L), KAPLAN (W) - The current status of serologic, immunologic and skin test in the diagnosis of pulmonary mycoses - Chest, 1973, 63 : 259 -

9 - BIENTZ (M.G) - Le poumon du transplanté rénal - Thèse médecine, Paris, 1972 -

10 - BODE (F.R), PARE (J.A.P), FRASER (R.G) - Pulmonary diseases in the compromised host - Medicine, 1974, 53 : 255 -

11 - CASTLEMAN (B), Mc NEELY (B.U) - Case records of the Massachusetts general hospital : case 31 - 1971 - New Eng. J. Med., 1971, 285 : 337 -

12 - CATENA (E), ALIPERTA (A), GALZERANO (G), OLIVIERI (D), DELBONO (M) - Problèmes posés par les aspergilloses pulmonaires - Poumon Coeur, 1971, 27 : 903 -

13 - COURY (C), SALTIEL (J.C) - Pathologie respiratoire des médications immunosuppressives - Rev. Tuberc. (Paris), 1972, 36 : 743 -

14 - CREDLE (W.F), SMIDDY (J.F), ELLIOTT (R.C) - Complications of fiberoptic bronchoscopy - Amer. Rev. Resp. Dis., 1974, 109 : 67 -

15 - DAVIES (D) - Pulmonary aspergillosis - Canda. Med. Ass. J., 1963, 89 : 392 -

16 - DE HALLER (R), SUTER (F) - Aspergillosis and farmer's lung in man and animal - Hans Huber Publishers, Bern, Stuttgart, Vienne, 1974 : 1

17 - DROUHET (E) - Les champignons opportunistes - Concours méd., 1972, 94 : 4262 -

18 - EMMONS (C.W), BINFORD (C.H), UTZ (J.P) - Medical mycology - Lea et Febiger, Philadelphia, 1970 -

19 - FINLEY (R), KIEFF (E), THOMSEN (S), FENNESSY (J), BEEM (M), LERNER (S), MORELLO (J) - Bronchial brushing in the diagnosis of pulmonary disease in patients at risk for opportunistic infection - Amer. Rev. Resp. Dis., 1974, 109 : 379 -

20 - FOLB (P.I), TROUNCE (J.R) - Immunological aspects of Candida infection complicating steroïd and immunosuppressive drug therapy - Lancet, 1970, 2 : 1112 -

21 - FRANCIS (C), MAIRESSE (M), WILLIAME (J.C), MERSSEMAN (F), PRIGNOT (J) - La biopsie pulmonaire par voie endobronchique. Son apport au diagnostic des affections pariéto alvéolaires - Rév. franc. Mal. Resp. (Paris) 1975, 3 : 19 -

22 - FRASER (R.G), PARE (J.A.P) - Diagnosis of diseases of the chest - W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1970, 1 : 642 -

23 - GAENSLER (E.A), MOISTER (V.B), HAMM (J) - Open lung biopsy in diffuse pulmonary disease - New Eng. J. Med., 1964, 270 : 1319 -

24 - GAUDIER (B), TONNEL (A.B), RYCKEWAERT (P), AERTS (C), VOISIN (C) - Infections bronchopulmonaires et déficit de la fonction phagocytaire alvéolaire II. Les déficits constitutionnels de la fonction phagocytaire pulmonaire - Rev. Tuberc. (Paris), 1972, 36 : 377 -

25 - GERNEZ - RIEUX (C), BIGNET (J), VOISIN (C), CAPRON (A), TRAN VAN KY (P) - Diagnostic immunologique des aspergillosès bronchopulmonaires - Presse Med., 1963, 71 : 1541 -

26 - GORDONSON (J), BIRBAUM (W), JACOBSON (G), SARGENT (E.N) - Pulmonary cryptococcosis - Radiology, 1974, 112 : 557 -

27 - GROCOTT (R.G) - A stain for fungi in tissue sections and smears - Amer. J. Clin. Path., 1955, 25 : 975 -

28 - GRUHN (J.G), SANSON (J) - Mycotic infections in leukemic patients at auropsy - Cancer, 1963, 16 : 61 -

29 - HAMMERMAN (K.J), POWELL (K.E), CHRISTIANSON (C.S), HUGGIN (P.M), LARSH (H.W), VIVAS (J.R), TOSH (F.E) - Pulmonary cryptococcosis : clinical forms and treatment - Amer. Rev. Resp. Dis., 1973, 108 : 1116 -

30 - HAMMERMAN (K.J), SAROSI (G.A), TOSH (F.E) - Amphotericin B in the treatment of saprophytic forms of pulmonary aspergillosis - Amer. Rev. Resp. Dis., 1974, 109 : 57 -

31 - HENDERSON (A.H), ENGLISH (M.P), VECHT (R.J) - Pulmonary Aspergillosis - Thorax, 1968, 23 : 513 -

32 - HENDERSON (A.H), PEARSON (J.E.G), - Treatment of bronchopulmonary aspergillosis with observations on the use of natamycin - Thorax, 1968, 23 : 519 -

33 - HILL (R.B), ROWLANDS (D.T), RIFKIND (D) - Infection pulmonary disease in patient receiving immunosuppressive therapy for organ transplantation - New Eng. J. Med., 1964, 271 : 1021 -

34 - HILL (R.B), DAHRLING (B.E), STARZ (T.E), RIFKIND (D), - Death after transplantation - Amer. J. Med., 1967, 42 : 327 -

35 - JACOBS (J.B), VOGEL (C.L), POWEL (R.P), DE VITA (V.T) - Needle biopsy in Pneumocystis carinii pneumonia - Radiology, 1969, 93 : 525 -

36 - JAUBERT (F) - Contribution à l'étude des cellules mononucléées alvéolaires (C. M. A ou macrophages). Aspect stéréologique chez l'homme - Thèse médecine, Paris, 1973 -

37 - LAPIERRE (J), HOLLER (C) - Les mycoses pulmonaires - Concours méd., 1973, 95 : 5169 -

38 - LITTMANN (M.L), WALTER (J.E) - Cryptococcosis : current status - Amer. J. Med., 1968, 45 : 922 -

39 - LOURIA (D.B) - Deep - seated mycotic infections, allergy to fungi and mycotoxins - New Eng. J. Med., 1967, 277 : 1065 -

40 - LOURIA (D.B), STIFF (D.P), BENETT (B) - Disseminated moniliasis in the adult - Medicine, 1962, 41 : 307 -

41 - LURIE (H.I), DUNA (R.J) - Opportunistic infections of the lungs - Human Pathology, 1970, 1 : 233 -

42 - MANKOWSKI (Z.T), LITTLETON (B.J) - Action of cortisone and ACTH on experimental fungus infections - Antibiol. Chemother. (N.Y) M. D. public, 1954, 4 : 253 -

43 - MEDOFF (G), KOBAYASHI (G.S) - Pulmonary mucormycosis - New Eng. J. Med., 1972, 286 : 86 -

44 - MERKOW (L.P), PARDO (M), EPSTEIN (S.M), VERNEY(E),SIDRANSKY (H) - Lysosomal stability during phagocytosis of aspergillus flavus by alvéolar macrophages of cortisone treated mice - Science, 1968, 160 : 79 -

45 - MURRAY (J), HAEGELIN (H.F), HEWITT (W.L), LATTA (H), Mc VICKAR (M.C), RASMUSSEN (A.F), RIGLER (L.G) - The UCLA interdépartemental conference ; Opportunistic pulmonary infections - Ann. Intern. Med., 1966, 65 : 566 -

46 - NOBILE (D), METIVIER (H), MASSE (R), LAFUMA (J) - Mobilité des macrophages et épuration alvéolaires chez différentes espèces animales - Rev. franç. Mal. Resp. (Paris), 1974, 2 : 128 -

47 - PARIENTE (R), KHOURY (F), BIGNON (J), ROCHEMAURE (J), BROUET (G) - La biopsie pulmonaire à l'aiguille dans le diagnostic des pneumopathies diffuses ou localisées - J. franç. Med. Chir. thor., 1968, 22 : 623 -

48 - PATOLE (F) - Contribution à l'étude de l'aspergillome broncho-pulmonaire - Thèse médecine, Paris, 1971

49 - PESLE (G. - D.), TRIBOULET (F) - Traitement des hémorragies dans l'aspergillose pulmonaire - Presse Med., 1964, 72 : 1059 -

50 - RICHARDSON (R.H), ZAVALO (D.C), MUKERJEE (P.K), BEDELL (G.N) - The use of fiberoptie bronchoscopy and brush biopsy in the diagnosis of suspected pulmonary malignancy - Amer. Rev. Resp. Dis., 1974, 109 : 63 -

51 - RIFKIND (D), MARCHIORO (T.L), SCHNEK (S.A), HILL (R.B) - Systemic fungal infections complicating renal transplantation and immunosuppressive therapy - Amer. J. Med., 1967, 43 : 28 -

52 - ROCHEMAURE (J), BIENTZ (M) - Pathologie respiratoire des médications immunosuppressives - Rev. Tuberc. (Paris), 1972, 36 : 763 -

53 - ROEGEL (E), BURGHARD (G), PETIT JEAN (R), PARINI (J.P),- DUDET (P) - Notre expérience de l'aspergillose pulmonaire (Aspects cliniques et thérapeutiques ; incidence actuelle de l'aspergillose) - Poumon Coeur, 1971, 27 : 877 -

54 - ROSEMBAUN (R.B), BARBER (J.V), STEVENS (D.A) - Candida albicans pneumocia. Diagnosis by pulmonary aspiration. Recovery without treatment - Amer. Rev. Resp. Dis., 1974, 109 : 373 -

55 - SEABURY (J.H), BUECHNER (H.A), BUSEY (J.F), GEORG (L.K), CAMPBELL (C.C) - The diagnosis of pulmonary mycoses - Chest, 1971, 60 : 82 -

56 - SIDRANSKY (H), EPSTEIN (S.M), VERNEY (E), HOROWITZ (C) - Experimental visceral aspergillosis - Amer. J. Path., 1972, 69 : 55 -

57 - SPENCER (H),- Pathology of the lung - Pergamon Press, Oxford, London, New York, Paris, 1968 : 267

58 - TAKOS (M.J) - Experimental cryptococcosis produced by the ingestion of virulent organisms - New Eng. J. Med., 1956, 254 : 598 -

59 - VOISIN (C), AERTS (C), TONNEL (A.B), PETITPREZ (A) - Etude de la réponse macrophagique locale après inhalation d'éléments fongiques (spores d'Aspergillus fumigatus, Candida albicans) et d'actinomycètes (spores de Micropolyspora faeni) - Ann. Inst. Pasteur Lille, 1971, 22 : 293 -

60 - VOISIN (C), AERTS (C), TONNEL (A.B), PETITPREZ (A) - Traitements immunodépresseurs et défense phagocytaire alvéolaire - Rev. Tuberc. (Paris), 1972, 36 : 853 -

61 - VOISIN (C), AERTS (C), TONNEL (A.B), PETITPREZ (A),- Infections bronchopulmonaires et déficit de la fonction phagocytaire alvéolaire I. Le macrophage alvéolaire : moyens d'étude et rôle dans la défense de l'appareil respiratoire contre l'infection - Rev. Tuberc. (Paris), 1972, 36 : 357 -

62 - VOISIN (C), TONNEL (A.B), JACOB (M), GRIGNE (P), LAFITTE (P) - l'Aspergillose bronchique. Aspects anatomo-cliniques et approche physiopathologique - Rev. franç. Mal. Resp. (Paris), 1974, 2 : 305 -

63 - WILSON (J.W) - Therapy of systemic fungous infections in 1961 - Arch. Intern. Med. (Chicago), 1961, 108 : 292 -

64 - YOUNG (R.C), BENETT (J.E) - Invasive aspergillosis. Absence of detectable antibody response - Amer. Rev. Resp. Dis., 1971, 104 : 710 -

65 - YOUNG (R.C), BENETT (J.E), VOGEL (C.L), CARBONE (P.P), DE VITA (V.T) - Aspergillosis : the spectrum of the disease in 98 patients - Medicine, 1970, 49 : 147 -

66 - YOUNG (R.C), JENNINGS (A), BENETT (J.E) - Species identification of invasive aspergillosis in man - J. Clin. Path., 1972, 58 : 554 -

67 - YOUNG (R.C), VOGEL (C.L), DE VITA (V.T) - Aspergillus lobar pneumonia - J. A. M. A., 1969, 208 : 1156 -

Vu, le Président de Thèse

Professeur G. B R O U E T

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur E. H O U S S E T

Vu et permis d'imprimer

Le Président de l'Université

P A R I S VI

A. H E R P I N